

**UNIVERSIDAD DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio comparativo de los dosages hormonales y de la  
citología vaginal en los trastornos funcionales ováricos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Antonio Guinot Segui**

**Madrid, 2015**

R. 52758.

TA 1018

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS DOSAGES HORMONALES Y DE LA CITOLOGIA  
=====

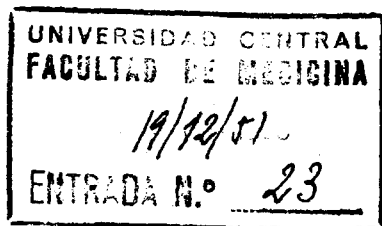
VAGINAL EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES OVARIICOS  
=====

Tesis Doctoral

de

Antonio Guinot Seguí

=====



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
5315110643

Ejemplar n.º 3

Don Luis G. Guile<sup>ra</sup> Molas, Doctor en Medicina y Cirug<sup>ía</sup>, Cate-  
drático de Histología y Anatomía Patológica, y Director del Servi-  
cio de Cancerología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, de  
Barcelona.

CERTIFICA, que apadrina la Tesis Doctoral denominada ESTUDIO  
COMPARATIVO DE LOS DOSAGES HORMONALES Y DE LA CITOLOGIA VAGINAL EN  
LOS TRASTORNOS FUNCIONALES OVARIOS, que presenta don Antonio Gui-  
not Seguí, Licenciado en Medicina y Cirug<sup>ía</sup>, y que ha sido dirigida  
y verificada en mi Clínica y Laboratorio del Servicio de Cancerolo-  
gía.

Barcelona a uno de septiembre de mil novecientos cincuenta y  
uno.

*Prof. Luis G. Guile<sup>ra</sup> Molas*

Sirvan estas lineas para expresar públicamente mi agradecimiento al profesor doctor don Luis G. Guilella Molas, Catedrático de Histología y Anatomía Patológica, y Director del Servicio de Ginecología del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, por su benevolencia al acceder en dirigir y apadrinar la presente Tesis para la obtención del Grado de Doctor, denominada ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS DOSAGES HORMONALES Y DE LA CITOLOGIA VAGINAL EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES OVARIOS.

Barcelona a uno de septiembre de mil novecientos cincuenta y uno.

*Antonio molle*

## **INTRODUCCION**

=====

Mucho se ha publicado sobre la función hormonal del ovario de la mujer y múltiples son los métodos que se han descrito para investigar las alteraciones de dicha función. De los tres métodos que se utilizan (dosificaciones hormonales, biopsia cito-hormonal del endometrio y examen de la citología vaginal) hemos empleado sistemáticamente el primero, que con la experiencia adquirida en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, nos permite diagnosticar los trastornos funcionales con suficiente precisión para establecer una terapéutica correcta.

No obstante, la tendencia actualmente extendida en todos los países de emplear el estudio de las variaciones de la citología va-

ginal como método de diagnóstico hormonal, y la ausencia en la literatura médica de trabajos comparativos entre los diferentes sistemas, nos ha movido a realizar este trabajo.

Nuestro propósito es intentar llenar esta laguna, para lo cual efectuamos simultáneamente en la misma mujer, dosificaciones hormonales y citología vaginal, y comparamos los resultados de ambos métodos de investigación.

Teniendo en cuenta que las dosificaciones hormonales, tal como las efectuamos, indican con suficiente precisión en la consulta ginecológica la alteración endocrina de las enfermas, al comparar los datos suministrados por la colpectología con los resultados obtenidos de los dosages, tendremos una idea clara sobre la fidelidad y valor práctico del estudio de la citología vaginal, como elemento de diagnóstico en los trastornos funcionales genitales de la mujer.

De antemano reconocemos que las observaciones no son muy nume-

rosas, ya que la gama de alteraciones funcionales es muy extensa, pero creemos que bastarán para llegar a formar un concepto lo suficientemente claro, en cuanto a la eficacia del sistema de investigación se refiere.

En la práctica diaria efectuamos la valoración de los estrógenos únicamente en sangre, ya que consideramos que lo que interesa conocer es la cantidad circulante de sustancias estrogénicas actuando en el organismo femenino, y no los productos de excreción, cuya cuantía puede variar si a la vez hay una alteración hepática o renal que influya sobre los valores hallados en orina, con lo que formaríamos un concepto erróneo en lo referente a la acción estrogénica a que está sometido ese organismo femenino. Pero teniendo en cuenta que es mayor el número de autores que, como elemento de diagnóstico hormonal se sirven de la valoración de la es-

-4-

tronuria, que el de los que se valen de la estronemia, hemos realizado simultáneamente valoraciones de ambas (estronemia y estronuria) con la finalidad de juzgar sobre el valor práctico de uno y otro medio de exploración.

- - - - -



**RESUMEN DE LA BIBLIOGRAFIA SOBRE DOSAGES HORMONALES**

**EN LA MUJER**

Los primeros trabajos de los autores europeos ZONDEK y ASCHHEIM y de los americanos FRANK y FLUEMANN, son fundamentales en el estudio de los dosages hormonales en la mujer.

**Sobre la hormona estrógena**

ALLEN y DOLSY en 1923, crearon la prueba biológica para los estrógenos, basándose en los trabajos de ALLEN, LONG y EVANS sobre las variaciones cíclicas vaginales en las ratas y ratones en correspondencia con variaciones también cíclicas del ovario. El test se funda en la reacción del estre que produce la hormona estrógena, y con-

siste en la inyección de la sustancia problema, a un lote de 6 ratas hembras de 140 grs. o ratones blancos de 20 grs. de peso, castrados 15 días antes, repartida en tres dosis con intervalos de 4 horas. A las 48-54 horas de la primera inyección se recoge el exudado vaginal, y cuando el resultado es positivo, se comprueba en el frotis la presencia de células epiteliales anucleadas, semejantes a escamas, y la desaparición de los leucocitos.

Mas tarde, ALLEN observó que al inyectar a los roedores dosis de hormonas estrogénicas inferiores a las precisas para conseguir la cornificación vaginal, producían "mucificación" del epitelio, es decir, la aparición, en la vagina, de una capa superficial de células cilíndricas conteniendo moco.

En 1927 ZONDEK y ASCHHEIM demuestran la presencia en la orina de una sustancia de propiedades estrogénicas semejantes a la hormo-

na folicular. Esta sustancia la encuentran en grandes cantidades durante el embarazo, pero en el intermenstruo solamente es excretada en una concentración pequeña.

En el método de ZONDEX para la investigación de la foliculina en la orina, se opera con un litro de orina proveniente de la mezcla de los volúmenes emitidos durante tres días, que se concentra, incorporándose el residuo, después de extracciones sucesivas con éter, a 25 c.c. de solución decinormal de ácido acético; a continuación se filtra y se neutraliza. Para conseguir la cantidad activa del extracto así obtenido, o sea para establecer la unidad ratón, se practica la prueba de ALLEN-DOLBY.

Los mismos autores en 1928, continuando sus investigaciones sobre la eliminación de estrógenos en la orina, encontraron de 300 a 600 u. r. (unidades ratón) por litro de orina en las ocho primeras

semanas del embarazo, más tarde hay un aumento progresivo, que alcanza 20.000 u.r. al término de la gestación.

En 1929, SIEBKE determinó los estrógenos en la sangre de 16 mujeres afectas de hemorragia uterina, y los halló en concentraciones más altas que las habituales lo mismo en la época de la hemorragia, que en el período de amenorrea que la precede. El mismo autor en 1930, encuentra que la excreción diaria de estrógenos en la orina durante el ciclo menstrual llega a un máximo de 323 u.r. en la época de la ovulación, aunque en dos mujeres con ciclos de 29 y 30 días, el máximo se alcanzó entre los 21 y 26 días.

En 1930, ZONDEK investigando la eliminación de estrógenos en mujeres durante la fase de amenorrea que precede a la metrorragia, halló 250 u.r. por litro de orina. El mismo autor en 1934, en sus estudios sobre la estroñemia durante la gestación, encontró de 200

a 300 u.r. por litro en el primer mes y de 800 a 1.000 u.r. en el último.

FRANK y colaboradores en 1925, y en publicaciones sucesivas, demostraron la presencia de la hormona sexual femenina en la sangre y en la orina; dando a conocer en sus trabajos las cantidades que se encuentran en las mujeres con ciclo menstrual normal y en las embarazadas. Su método para la demostración de la existencia en la sangre de la hormona sexual femenina, consiste en obtener 40 c. c. de sangre venosa, que se incorporan despacio en un mortero a 30 grs. de sulfato sódico anhidro desecado, mezclando cuidadosamente. Después de hecha, la mezcla se extiende en una placa de PETRI y se deseca al vacío y una vez desecada, se tritura perfectamente y se lleva a una ampolla de separación, donde se mezcla con 200 c. c. de éter anestésico. A las 24 horas de actuación, el éter recogido se evapora al

baño de maría en una vitrina. El residuo constituido por lipoides, se emulsiona con 2 c. c. de agua esterilizada (técnica primitiva) o con 2 c.c. de aceite de oliva refinado. En el líquido aceitoso se investiga la foliculina, inyectándola a los ratones o a las ratas, castrados 15 días antes. La emulsión es dividida en 3 dosis, que se inyectan separadamente en un período de 10 horas. A las 36 y a las 48 horas se obtiene una muestra del exudado vaginal y es anotada como: Negativa 0, si hay preponderancia de leucocitos en el frotis; débil + 2, si está presente una gran cantidad de células epiteliales, persistiendo unos pocos leucocitos; positiva + 3, si el extendido contiene un exceso de células epiteliales, sin leucocitos; fuerte + 4 si el frotis muestra solamente células epiteliales sin núcleos.

En estos estudios FRANK encontró que la cantidad de hormona que contienen los 40 c.c. de sangre de una mujer madura, con ciclos men-

truales normales, es inferior a 1 u.r. en todo el período hasta siete días antes de la regla, que comienza a elevarse hasta alcanzar el máximo de 4 u.r. unas horas antes del comienzo de la misma. Cuando aparece ésta, desciende rápidamente la cantidad de hormona estrógena, llegando a ser negativa 0.

En las determinaciones sobre la excreción de la estrina en la orina, encontró en mujeres con las mismas condiciones que para la dosificación sanguínea, un máximo de excreción diaria de 450 u. r.

FLUEMANN, en 1934, describe su método que llama "mucification test" para la demostración de la estrina en la sangre, que se basa en la inyección de pequeñas cantidades de suero, obtenido por centrifugación de la sangre, en el ratón castrado. El resultado positivo de esta prueba viene determinado por la producción de "mucificación" en el epitelio vaginal. Esta técnica puede ser utilizada para estu-

dios cuantitativos, a condición de que sean empleados un número suficiente de animales de laboratorio.

El mismo autor en 1936 presenta un estudio que está basado en el examen de 401 muestras de sangre de 84 mujeres y 15 niñas en la edad prepuberal, llegando a las siguientes conclusiones: 1°. La sangre de cinco de las siete niñas normales, entre 8 y 10 años de edad, daba reacciones positivas para la estrina; mientras que las pruebas fueron negativas en siete de las ocho niñas, de 4 a 7 años. 2°. En 22 pacientes fué encontrado durante el curso del ciclo menstrual un aumento en la concentración de estrina en la sangre, que ocurría en medio del intermenstruo y parecía estar asociado con la ovulación. En siete casos fué observada una elevación secundaria en momentos anteriores a la menstruación y en el comienzo de la misma. 3°. No fueron observadas variaciones características en cuatro pacientes con



ciclos anovulatorios. 4°. En 10 de las 16 enfermas con menorragia, polimorrea, o hemorragia uterina debida a hiperplasia de endometrio, fué observada, al principio de la metrorragia, una elevación en la concentración de la estrina sanguínea. 5°. En las pacientes con amenorrea se hallaron tres tipos de curvas de estrina en sangre: (1) Había una elevación y caída cíclica en la cantidad de estrina. (2) Estaba presente una cantidad de estrina moderada pero constante. (3) Había una persistencia de hormona folicular demostrable. 6°. Fueron encontradas sustancias estrogénicas, en la sangre de mujeres, después de la castración y en el período climatérico. 7°. La presencia de estrina en la sangre, fué demostrada, en asociación con cantidades aumentadas de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis.

RAKOFF en 1939 también emplea el suero para la valoración de estrógenos en la sangre.

En 1932 KURZROK y RATNER dosifican la hormona folicular en la orina en pacientes con amenorrea acompañada de hipoplasia genital.

En 1934-38 GUSTAVSON y colaboradores, en sus estudios sobre la excreción urinaria de estrógenos en la mujer con ciclo menstrual, encontraron dos aumentos, uno entre el 10 y 19 día del ciclo y otro entre el 21 y 24 día, que iba seguido de un descenso brusco que precede a la menstruación. La eliminación máxima alcanzó 800 U.I. diarias.

En 1938-39 SMITH y SMITH, después de sus trabajos sobre el metabolismo de los estrógenos en la mujer, practican la determinación de estrógenos en orina, previa hidrólisis, separación y extracción.

KOBER en 1931 describe un método químico para la valoración de estrógenos. Se funda en la determinación del color rojo que da cuando reacciona el ácido fenolsulfónico con los esteroides estrogénicos.

VENNING y colaboradores en 1937, practican la dosificación de la estrina en orina con el colorimetro fotoelectrico y determinan la absorción con varias longitudes de onda, lo que les permite calcular la cantidad de color interferente inespecifico.

BACHMAN y PETTIT en 1941, son partidarios de la determinación de los estrógenos por fotometría y presentan un procedimiento para su dosificación en la orina de mujeres embarazadas.

MASQUELIER y JAUBERT en 1948, proponen una reacción colorimétrica nueva, para la valoración de los estrógenos, que da un color rosado con el reactivo de DENIGES (metilglioxal). La reacción rosada producto de los estrógenos tiene un máximo de absorción a 5.200 Å (unidad Angstrom) y puede ser valorada por electrofotometría, si son usadas soluciones de estrógenos puros. En el presente, el método no es aplicable a los extractos urinarios.

FRIEDGOOD y colaboradores en 1948, comunican un método físico-químico para la identificación y determinación cuantitativa de los estrógenos por la espectrofotometría ultravioleta.

JAILER en 1947-48, ha presentado un método fotofluorimétrico para la determinación de estrógenos, basado en la fluorescencia verde producida cuando los estrógenos son calentados con ácido sulfúrico diluido, que es proporcional a la concentración de estrógenos. En otra comunicación da a conocer las pruebas llevadas a cabo con soluciones alcohólicas de estrógenos cristalinos (estrona y estradiol) que fueron correlacionadas con procedimientos biológicos experimentales. El acuerdo fue claro, siendo el error alrededor de un 20%.

COHEN y BATES en 1947, presentan también un método físico-químico para la determinación de estrógenos basado en la fluorimetría.

Sobre la progestrona

En 1929 CORNER demostró de manera evidente, que el ovario tiene una función secretora doble, y realizó la siguiente prueba para determinar la presencia de la hormona del cuerpo amarillo. Al día siguiente de haber efectuado el apareamiento de una coneja, extirpó los ovarios y entonces administró el extracto de la sustancia a investigar, para ver si con él se puede producir la proliferación progestacional, y en caso positivo, cuanto extracto es necesario. A esta sustancia le dió el nombre de "Progestin" porque sus experimentos habían demostrado que su acción era progestacional, es decir, que favorecía la gestación.

En 1930 CLAIBERG describe también una prueba para la valoración biológica de la progesterona. Su técnica es la siguiente; A una co-

neja joven de 600 a 800 grs. de peso, se le inyecta durante una semana, 10 unidades ratón de hormona estrógena diariamente. A continuación, se le inyecta la sustancia problema durante cinco días. Transcurridas 24 horas de la última inyección, se sacrifica el animal y la reacción es positiva, si al examinar el endometrio se comprueba una reacción progestacional.

ALLEN en 1939, propone un método biológico, basado en el hecho de que la progesterona inhibe los efectos vaginales de los estrógenos. Mc GINTY y colaboradores en el mismo año, emplean la inyección o la aplicación intrauterina de la solución problema, en una coneja infantil preparada con estrógeno.

En 1936 VENNING y BROWNE de Montreal, hallaron que la progesterona después de haber actuado en el organismo se degrada y se transforma por hidrogenación, en otra sustancia llamada Pregnandiol,

que es excretada como glicuronato sódico de pregnandiol, solamente durante la fase del cuerpo lúteo del ciclo menstrual. Esta sustancia que carece de acción hormonal aparece en la orina de 48 a 70 horas después de la ovulación y desaparece tres días antes del comienzo de la pérdida menstrual. La excreción de pregnandiol tiene una variación amplia tanto individual como cíclicamente. La eliminación urinaria diaria, en el auge de la fase luteínica, expresada en términos de pregnandiol, es de 3 a 6 mgrs.

Según los estudios de los mismos autores sobre el metabolismo de la progesterona, la cantidad de glicuronato de pregnandiol excretada indica aproximadamente la cantidad de progesterona producida, teniendo en cuenta que los pesos moléculares del pregnandiol y la progesterona son esencialmente iguales (HAMBLEY).

En 1937 VERNING publicó su método gravimétrico para la determi-

nación del glicuronato sódico de pregnandiol en la orina. Ulteriormente en 1938 hace una modificación, señalando esta autora que para obtener resultados siquiera aproximados, debe extraerse orina en cantidad tal que pueda dar por lo menos 4-5 mgrs. de producto.

En 1940 BUCHER y GESCHICKTER, modificaron el método original de VENNING para lograr la recuperación del pregnandiol libre junto con el glicuronato sódico de pregnandiol.

En 1941 ASTWOOD y JONES, efectúan la hidrólisis ácida de la orina, previa a toda manipulación, lo que les permite la recuperación total del pregnandiol libre.

En 1943 TALBOT y colaboradores, efectúan la hidrólisis con una glucoronidasa presente en el hígado de rata secado con acetona. Demostrando además la efectividad de la extracción con butanol.

En 1944 GUTERMAN propone una reacción semicuantitativa de preg-



nandiol. Realiza la determinación colorimétrica por la reacción del pregnandiol con ácido sulfúrico concentrado, que da un color marrón anaranjado.

#### Sobre las hormonas gonadotropas

En 1928 ASCHHEIM y ZONDEK presentaron su test para el diagnóstico biológico de la gestación. Se fundamenta en la comprobación, de la maduración rápida que produce la inyección de orina de embarazada, sobre el ovario de ratonas infantiles, por su alto contenido en hormona gonadotropa trofoblástica.

El método de ZONDEK para la valoración de las gonadotropinas en la orina, mediante precipitación alcohólica, utiliza un lote de 10 ratonas blancas impúberas, de unas 21 días de edad y 6 a 8 grs. de peso. El preparado se fracciona en seis dosis, que se inyectan sub-

cutáneamente al animal, en número de 3 el primer día y 3 el segundo, con intervalos de 5 horas. Después se efectúan frotis vaginales durante dos días, y transcurridas 100 horas se sacrifica el animal para el examen de los ovarios. La prueba positiva se caracteriza por la aparición de estro vaginal (presencia de escamas) y puntos hemorrágicos o cuerpos lúteos en los ovarios.

FLUEMANN en 1929-30 y 31, realizó determinaciones de gonadotropinas en la sangre de mujeres normales y de pacientes ginecológicas. Su método estaba basado en el test de ASCHHEIM y ZONDEK.

KURZROK y KIRKMAN en 1934, demostraron el aumento de la excreción en la orina del Prolan A en la mitad del ciclo menstrual de las mujeres normales.

FRANK en 1935 en sus estudios sobre la valoración del Prolan A en la sangre de mujeres normales, halló un aumento del décimo al dua-

décimo día del ciclo.

FLUHMAN y MURPHY en 1939 dosifican las gonadotropinas en sangre utilizando el suero.

HELLER y CHANDLER en 1942 y SMITH y colaboradores en 1943, proponen modificaciones al método de precipitación alcohólica que describió ZONDEK.

En 1948 ZONDEK, SULMAN y BLACK, describen un método de dosificación de las gonadotropinas en el aborto, que se basa en el test de la hiperemia ovárica en la rata. La valoración es llevada a cabo sobre 4 ratas, que reciben 4, 2, 1, y 0,2 c.c. de orina, respectivamente, correspondiendo a las titulaciones de 250, 500, 1.000 y 5.000 unidades hiperemia por litro.

En 1949 BEDOYA y PURAS recogieron los antiguos trabajos de HOUSSEY en el "bufo arenarius" para el diagnóstico de la gestación, y lo

aplicaron a la rana macho común española, la esculenta, y comprobaron que también eyaculaba espermatozoides con la inyección de gonadotropinas.

En el mismo año BOTELLA, BEDOLLA y PLAZA, han investigado la cantidad mínima de unidades de gonadotropina corial humana que era necesario inyectar al macho de la rana esculenta de  $30 \pm 5$  grs. de peso, para que eyaculara espermatozoides. Emplearon como contraste el patrón internacional de esta hormona. Así han establecido la unidad esculenta de gonadotropinas (U. esc.), que es equivalente a 15 unidades internacionales.

- - - - -

Trabajos publicados sobre la práctica de los dosages hormonales  
en la clínica, expuestos según la época de su aparición

SIMONNET y BECLERE (1939) dosificaron diversas hormonas en la orina y en la sangre de jóvenes vírgenes. En 1941 dan las indicaciones de la dosificación de estrógenos, de gonadotropinas y de pregnandirol en Ginecología: 1°. Los desarreglos de origen congénito de las jóvenes en la adolescencia y púbertad. 2°. Amenorrea después del parto. 3°. Amenorrea de las mujeres de origen desconocido. 4°. Alteraciones de la premenopausia. 5°. Alteraciones de la postmenopausia. 6°. Alteraciones médicas de origen hormonal. 7°. Síndromes de hiperfunción hipofisaria.

PERALTA RAMOS (1940) en su estudio sobre la valoración de la foliculina como base de orientación clínica en Ginecología, llega a

las siguientes conclusiones; 1°. La dosificación biológica permite establecer las curvas de foliculinemia y foliculinuria, que no tienen paralelismo, pero que se completan para la interpretación de las alteraciones menstruales y su tratamiento. 2°. La correlación de la sintomatología clínica con las curvas de foliculina, constituye el fundamento más importante para el diagnóstico y el tratamiento.

GOLDBERGER y FRANK (1942) encuentran que los estrógenos en sangre que, según los autores circularían en forma libre, comienzan a aumentar a partir de la 17ª semana del embarazo para alcanzar al final un nivel de 600 a 1.600 u.r. por litro.

NETTER (1942) hace un estudio crítico de los "tests" de la función ovárica y llega a las siguientes conclusiones;

I.- Dosificación de la foliculina. Que comprende; separación y dosificación. La separación consta, primero de una hidrólisis por

ácido, para que sea activa; segundo, extracción por un disolvente de la foliculina; y tercero, concentración y disolución en un medio inyectable.

La dosificación del efecto biológico, es imprecisa por las siguientes causas: 1º) Causas de error: A) En la extracción: a) por la hidrólisis; b) el polvo de zinc que aumenta el poder estrógeno de la orina; c) tiempo transcurrido entre la emisión de orina y las manipulaciones, que también aumenta el poder estrógeno por la foliculinuria formada por las bacterias de la orina que actúan como catalizadores; d) la extracción puede ser incompleta; e) extracción de otras sustancias, especialmente antagonicas. B) La dosificación no puede ser colorimétrica porque no es sensible ni específica. En la valoración biológica hay que tener en cuenta; a) reacciones del estro espontáneas, peso, edad y raza del animal. La alimentación, temperatura,

estado higrométrico y luz del local. b) la manera de administrar el extracto, pues la fragmentación de las dosis aumenta la sensibilidad a la reacción. 2º) Dificultades en la interpretación de los resultados sobre el estrógeno total, la vitamina D, la histamina y el taurocolato sódico pueden dar error, pero precisan dosis grandes.

II.- Dosage de las hormonas gonadotropas, las mismas causas de error.

III.- Determinación de la hormona del cuerpo amarillo. En la dosificación de su producto de excreción, el pregnandiol, hay un margen de error de un 25-40%.

SIMONNET y BECLERE (1942) reconocen el valor biológico e interés práctico de las dosificaciones hormonales en los trastornos funcionales ginecológicos, que han sido discutidos por otros autores. Han estudiado los dosages y han reunido muchas observaciones, pueden



do afirmar la exactitud y la gran importancia práctica de las dosificaciones bien hechas y realizadas en el momento oportuno. La separación sistemática de las hormonas combinadas, la extracción metódica con aparatos de extracción continua, el contraste frecuente de los animales con estrógenos químicamente puros, explican ya la precisión de las determinaciones.

Los mismos autores en 1943 publican sus resultados con la dosificación de gonadotropinas y foliculina en relación con la aparición de la pubertad y el desenvolvimiento de los caracteres sexuales secundarios.

También comunican el resultado de las dosificaciones en los diferentes tipos de amenorrea, estableciendo la siguiente pauta para la investigación de gonadotropinas, estrógenos y pregnandiol en la orina.

I. Para la dosificación de gonadotropinas utilizan una técnica biológica que es la misma que se usa para la reacción biológica del embarazo y la dosificación de gonadotropinas durante la gestación. Como las cantidades de hormonas gonadotropicas que se van a buscar son muy pequeñas, para poder descubrirlas se utiliza un animal pequeño que es el ratón. Hacen la dosificación los días 14 y 21 del ciclo, utilizando 500 c.c. de orina reciente. Se toman cuatro ratonas impúberes y se les inyecta simultáneamente el extracto de 10, 25, 50 y 100 c.c. de la orina a examinar. El total de este ensayo representa 185 c.c. de orina. La lectura se hace 100 horas después de la inyección. Los resultados de la titulación se expresan en unidades ratona. El error máximo de esta titulación es inferior a diez unidades ratona.

II. Dosificación de la foliculina. Practican la dosificación

en los mismos días que para las gonadotropinas (días 14 y 21) y utilizan también 500 c.c. de orina reciente. Es una dosificación biológica realizada con ratas castradas y se busca en ellas la aparición del estro artificial, mediante la prueba de ALLEN-DOLSY. Estas ratas son contrastadas con estrona cristalizada pura. Por este el resultado de la titulación lo dan directamente en unidades internacionales de estrona. El error máximo de esta titulación es inferior a 100 unidades internacionales.

III. Para la dosificación del pregnandiol realizan, cinco días antes de la menstruación, una dosificación química según la técnica de VENNING. La unidad es el miligramo de pregnandiol. El error máximo es inferior a medio miligramo.

Esos mismos A. A. con las dosificaciones hormonales, han obtenido durante ciclos normales los resultados siguientes: 1°. Excreción

de gonadotropinas. El máximo de excreción de gonadotropinas ha sido observado hacia el día 14 del ciclo, en el momento de la ovulación o poco antes. La cifra media normal es alrededor de 10 u.r., rara vez 15 u.r.; por el contrario, el día 14 del ciclo es con frecuencia inferior a 10 u.r. por litro de orina.

Según investigaciones más recientes, parece que el máximo de excreción de gonadotropinas se produce el día 12 con más precisión que el día 14 del ciclo. Después de la menopausia, han encontrado, como ZONDEK, cifras anormalmente altas desde 20 a 250 u.r.

2°. Excreción de estrógenos. La curva de eliminación de estrógenos varía cada día del ciclo. En la mayoría de los casos hay dos máximos. El primer máximo es débil, hacia 200 U.I. y corresponde al día 10 del ciclo, algunas fechas antes de la ovulación. El día 14 del ciclo, en el momento de la ovulación, la eliminación de estróge-

nos es generalmente muy baja, con frecuencia inferior a 100 U.I. El segundo máximo se produce, con más frecuencia, hacia el día 21 del ciclo, sensiblemente siete días antes de la menstruación. En mujeres normales el segundo máximo es, casi siempre, el más importante y las cifras normales oscilan entre 200 y 400 U.I. Después de la menopausia, por el contrario, han encontrado, como ZONDEK, cifras constantemente bajas de estrógenos; frecuentemente por debajo de las 150, de 100 y hasta de 50 U.I.

3°. Eliminación de pregnandiol. El pregnandiol no se elimina más que en el curso de la fase luteínica. En una mujer normal, la cifra media normal es alrededor de dos miligramos. Después de la menopausia no se encuentra pregnandiol, o a lo más, indicios del mismo.

D'AMOUR (1940) realizó estudios sobre la excreción de hormonas estrogénica y gonadotrópica en la orina a través de un ciclo normal,

notando en la curva estrogénica dos picos: El primero el día 11 del ciclo, que alcanzaba como término medio 800 U.I. en la orina de 24 horas, y que precede al único pico de la curva gonadotrópica (día 13); y el segundo pico el día 21, que era ligeramente inferior y se corresponde con el tiempo en que el cuerpo lúteo ha llegado a su madurez.

El mismo autor (1943) ha estudiado separadamente las cantidades de excreción de estrona y estriol, en mujeres con ciclos normales, habiendo observado que hay una mayor eliminación de estrona y más precozmente que el estriol. Encuentra entre 5.000 y 10.000 U.I. de hormona estrogénica total, eliminada durante un ciclo.

SMITH y SMITH (1945) investigando en la orina la excreción de estrógenos, hallan dos concentraciones máximas: la primera la observan en el día 14 del ciclo menstrual, alcanzando 530 U.I. en las 24 horas; la segunda en el día 21, alcanzando 615 U.I.

KARNAKY (1945) presenta la observación clínica de una niña de 4 años y 11 meses con desarrollo sexual precoz, en quien se realizaron una larga serie de determinaciones hormonales (17 determinaciones de estrógenos; 7 de gonadotropias; 46 de 17-cetoesteroides). Los valores obtenidos fueron similares, en términos aproximados, a los que se hallan en una mujer adulta normal. Igualmente, el aspecto de la mucosa vaginal y la concentración de hidrogeniones del exudado de la misma, eran similares a los de la mujer adulta.

BEOLERE y SIMONNET (1946) comunican los resultados obtenidos con los dosages hormonales realizados en los casos de amenorrea que sobrevienen después del parto y van acompañados de atrofia del útero. Las pacientes estudiadas son siete y han señalado, sin excepción, el estado de déficit hormonal de estas enfermas; la eliminación de gonadotropinas fue inferior a 10 u.r.; la de foliculina fue

siempre inferior a 100 U. I. Ello demuestra, por lo tanto, que existía una insuficiencia gonadotropa hipofisaria y una insuficiencia ovárica.

CHEVAL (1946) ha realizado injertos ováricos en mujeres a las que se vió obligado a extirpar ambos ovarios, y ha seguido la función de estos injertos por la determinación de pregnandiol en orina.

GOSSELIN (1946) remarca que en todas las enfermas que presentan signos que sugieren trastornos hormonales, no es suficiente investigar los síntomas existentes, sino que debe ser averiguada la causa del trastorno, que resulta esencial para el uso adecuado de las hormonas sexuales en la terapéutica obstétrica y ginecológica. Comenta la importancia de obtener una historia clínica completa de la paciente y entonces discute las pruebas de laboratorio, defendiendo el es-



tablecimiento del nivel de ambas hormonas ováricas y de la hipófisis en diferentes etapas del ciclo.

HULSMANN (1946) determina la excreción de las hormonas gonadotropas, estrogénica y androgénica, a través de un ciclo menstrual normal en dos mujeres. Fueron estudiados tres ciclos, siendo hechas las determinaciones con muestras de orina de 24 horas. El autor encuentra que la excreción de hormonas estrogénicas y androgénicas y de las gonadotropinas corren un curso paralelo, con un valor cumbre en el intermedio del ciclo y con valores altos al final del mismo. En la parte inicial del ciclo, la excreción de las hormonas mencionadas era relativamente constante. Aconseja elegir un día del ciclo, preferible el octavo, si solamente se realiza una determinación de la hormona contenida en la orina. Sin embargo, si se desea una

impresión completa de la excreción de hormonas de una mujer normal, es necesario hacer determinaciones diarias.

JAYLE y colaboradores (1946) recuerdan que el pregnandiol en la orina, es la prueba de la utilización funcional de la progesterona y que su dosificación cuantitativa debería proporcionar una medida de la actividad luteínica. Consideran el método clásico de VENNING y BROWNE poco satisfactorio. Utilizan muestras de orina de 24 horas, en las que son determinados "esteroides totales", pregnandiol, allo-pregnandiol (isómero del pregnandiol) y otros esteroides vinculados, y más tarde, el pregnandiol es separado por un método colorimétrico.

En ausencia de embarazo, los esteroides totales varían de 2 á 10 mgrs. por 24 horas (término medio 7 mgrs.). Durante la fase luteínica del ciclo las cifras fueron de 10 a 16 mgrs. (término medio 15 mgrs.) por 24 horas. Para el pregnandiol libre, el término medio

era de 4 mgrs. por 24 horas en la fase folicular y 8 mgrs. por 24 horas en la fase luteínica. En la amenorrea secundaria, los esteroides totales encontrados fueron variables, pero sin grandes diferencias del valor fisiológico. El pregnandirol obtenido era generalmente bajo, siendo de un valor aproximado al de la fase folicular. En la amenorrea primaria solo se encontraron indicios de pregnandirol, y los esteroides totales hallados resultaron generalmente demasiado bajos para la dosificación cuantitativa; semejante a lo que ocurre antes de la pubertad o después de la castración.

Desde el comienzo del embarazo los esteroides totales y el pregnandirol hallados, aumentan apreciablemente.

MAYER (1946) después de realizar una crítica de los diferentes métodos de comprobación de las sustancias estrogénicas, publica los resultados obtenidos en 10 casos personales. La extracción de las sustancias estrogénicas, ha sido efectuada por el método de CURTIS.

modificado por el autor.

NEUWEILER (1948) defiende una dosificación química del hormón folicular contenido en la orina, que proporciona resultados casi iguales a los obtenidos por la comprobación biológica. El análisis químico fué hecho según KOBER. La estrona da la reacción de WIELAND; Al ser calentada con ácido sulfúrico concentrado se observa un color amarillo-verdoso, el cual muestra un azul fluorescente; después de la disolución con agua y calentada de nuevo, el color del líquido llega a ser rojo, la fluorescencia puede ser suprimida y la intensidad del color rojo aumentada añadiendo fenol. La estrona libre y también la estrona conjugada son valoradas en la orina.

En vista de los resultados, el autor sugiere que es posible valorar el estradiol y el estriol separadamente, como tales, siendo esta prueba estimable especialmente para el clínico, mientras la prueba de ALLEN-DOLBY no da información sobre la relación entre estos dos

componentes. Esta ventaja, según el autor queda equilibrada por la pérdida de tiempo que el análisis químico lleva consigo.

De WATTEVILLE (1947) ha estudiado la determinación de pregnandiol en la orina, dándole valor para la investigación de los trastornos funcionales en la mujer.

MARRIAN (1947) en sus investigaciones realiza una revisión de los estudios sobre la progesterona. Dicha hormona es producida por el cuerpo lúteo, o por la placenta después de la doceava semana del embarazo. La conversión metabólica ocurre principalmente, pero no de una manera exclusiva, en el endometrio. El principal producto metabólico urinario es el glicuronato sódico de pregnandiol, cuya cantidad puede ser estimada por el peso de la sal purificada, o por una determinación más sensible como la colorimétrica del pregnandiol libre por hidrólisis. Una vez comprobado que el pregnandiol es también un producto metabólico de la desoxicorticosterona y posiblemente de

otros esteroides, y que no es el único producto metabólico de la progesterona, no puede ser admitida una relación cuantitativa entre la producción de progesterona endógena y la excreción de pregnandiol. La eliminación de pregnandiol aparece de 24 a 48 horas después de la ovulación, y llega a un nivel máximo de 2 a 8 mgrs. por día, en la última parte del ciclo.

FURUHJELM (1948) ha determinado la eliminación estrogénica en 15 casos de metropatía hemorrágica, hallándola considerablemente más alta que en la orina de 19 mujeres sanas. La excreción de 17 ceto-esteroides, que fue también investigada en todas las pacientes, era mucho más baja que en las mujeres normales.

HAMBURGER (1948) ha estudiado el contenido de gonadotropina coriónica en la primera orina de la mañana y en una muestra de la tarde, llegando a la conclusión, de que no es necesario usar la primera orina de la mañana para el test de ASCHHEIM-ZONDEK, tal como hasta

ahora habrá sido recomendado, por haberse observado, que el promedio de gonadotropinas presente y el promedio del peso específico, eran iguales en la primera orina de la mañana y en una muestra de la tarde, recogida durante el mismo día.

JAYLE y colaboradores (1948) publican los resultados de las extensas pruebas clínicas de un nuevo método colorimétrico para la determinación de estrógenos, que ha conducido al conocimiento de un nuevo grupo de sustancias, los esteroides fenólicos, que pueden tener una actividad estrogénica alta, baja o nula, y simultáneamente forma una familia de esteroides diametralmente opuestos al grupo de los 17 ceto-esteroides, que comprenden sustancias con actividad androgénica alta, baja o nula.

El método usado fue el de KOBER modificado por JAYLE, habiéndose observado que en la ausencia de embarazo y en ciertos estados endocrinos, la orina contiene pigmentos que enmascaran la coloración

rosa característica de la reacción de KOBER. Los autores consideran que este método es, indudablemente, capaz de mejoramiento, y se proponen presentar una técnica de extracción que aumentará su sensibilidad.

PEDERSEN-BJERGAARD y TOMESSEN (1948) determinan la excreción de estrógenos, gonadotropinas y andrógenos, en la orina de 360 mujeres normales, de 3 a 79 años de edad. Encontrando los siguientes resultados: De los 3 a los 12 años, la eliminación de estrógenos es completamente mínima, y proporcional al desenvolvimiento de los caracteres sexuales secundarios. Desde la edad de 12 años en adelante, hay un aumento escalonado en la eliminación, llegando al máximo de 70-80 u.r. por día que se mantiene, hasta el climaterio. Para las mujeres menopáusicas, los valores son inferiores alcanzando 10 u.r. o menos. Los autores confirman la eliminación baja durante la hemorragia menstrual y un aumento de eliminación durante los días 10-12



y 22-24 del ciclo. En uno de los casos el máximo de excreción de estrina, se produjo el día de la menstruación.

La hormona gonadotrópica es movilizadla lentamente durante el período de crecimiento; observándose la eliminación más baja, entre los 3 y 12 años. Cuando comienza el desenvolvimiento genital, hay un aumento en la eliminación de hormonas gonadotropicas, aumento que llega a su máximo a la edad de 16 años, con una excreción de 15 U.R. por día. Alrededor de la edad de 20 años, se observa una disminución a 9 U.R. por día, que se mantiene al mismo nivel hasta mediados los 30 años. Más tarde, la eliminación, se eleva hasta alcanzar su segundo máximo a los 60 años. Pasados los 70 años de edad, parece existir otra caída.

La excreción de sustancias androgénicas fué determinada por el método de la cresta.

ZELENKA (1948) ha practicado la determinación cromatográfica

del pregnandiol urinario, durante el ciclo normal y en el embarazo. La excreción de pregnandiol en la orina (200 observaciones), fue demostrada, primero en el día 14 del ciclo, llegando a su máximo en el 21, para desaparecer en el día 27. El método cromatográfico descrito por HUBER, para la determinación de pregnandiol, es recomendado como exacto y simple.

MAOK (1948) utilizando una prueba simplificada, para la determinación del pregnandiol, comunica que los resultados de esta prueba son similares a los obtenidos con los métodos cuantitativos más detallados.

En ciclos menstruales normales, en que fue correlacionada la excreción de pregnandiol con las curvas de temperatura basal, se observó que la excreción de pregnandiol seguía a la elevación postovulatoria de la temperatura. En un caso en que la ovulación fue seguida de embarazo, el nivel de la temperatura persistía y la excreción de preg-

nandiol continuaba como es típica en el embarazo normal. En casos con ciclos irregulares, con ovulación retrasada, la excreción de pregnandiol, también se presentaba con retraso.

GUSI y HERNANDEZ (1948) publican el resultado de sus experiencias sobre la dosificación de pregnandiol en orina de mujeres, empleando la técnica de VENNING y BROWNE con las modificaciones de SPANIO.

Estos autores consideran como normales las cifras de 3-5 mgrs. de pregnandiol por litro de orina en el día 20 del ciclo menstrual, con concentración estrogénica en sangre también en la misma fecha, que corresponda a tipo III de FLUEMANN. Subrayan asimismo la importancia de las dosificaciones, especialmente en vírgenes y en mujeres con relaciones sexuales, a fin de evitar, en estas últimas, la posi-

ble interrupción de un embarazo no diagnosticable aún clínicamente, como puede ocurrir con el legrado-biopsia de endometrio.

SEGUY y ROBEY (1948) en su estudio de las pruebas hormonales para usarlas en los trastornos puramente funcionales. Consideran el método del frotis vaginal como insuficiente, eligiendo las siguientes pruebas: examen del exudado cervical; biopsia de endometrio; determinación de pregnandiól en la orina.

El único camino para averiguar el valor relativo de estas pruebas, es estudiar sus resultados con el conocimiento de los datos sobre el estado del ovario demostrado por laparatomía practicada en el máximo de la fase luteínica. Los autores hicieron esto en 12 casos, solamente fué observada la ovulación en 3 mujeres. Los datos obtenidos por el examen del frotis vaginal y los resultados de la determinación de pregnandiól, fueron confirmados en 9 casos. La laparatomía, ejecutada en días determinados del ciclo, daba la impresión de

que, la representación esquemática usual del ciclo menstrual, está lejos de corresponder a la realidad, y que la ovulación no ocurre necesariamente en cada ciclo. Las pruebas discutidas no daban una imagen exacta del estado del ovario, y si, su correspondencia, evidenciaría una supuesta ovulación, su discrepancia, manifestaría un origen no específico de las hormonas sexuales.

BEGLERE y SIMONNET (1946) afirman la importancia de las dosificaciones hormonales en la orina, para la valoración de la función ovárica y dicen que la dosificación química de pregnandiol es de gran valor clínico.

LLOYD y colaboradores (1949), han practicado la dosificación de la gonadotropina urinaria en las mujeres no embarazadas, por los métodos del aumento de peso del útero del ratón y el de la hiperemia ovárica. El primer método, se utiliza para medir las gonadotropinas totales, mientras el segundo, mide únicamente la hormona luteinizante.

En las mujeres adultas normales, la excreción de gonadotropinas totales varia de 10 a 30 unidades útero ratón, siendo algo más elevadas en la mitad del ciclo y en el premenstruo. El nivel de hormona luteinizante, que corrientemente es de 20 unidades ovario ratón, alcanza a la mitad del ciclo las 65 unidades. En las muestras de orina no concentradas, no fué posible demostrar una respuesta de hiperemia ovárica, en la mitad del ciclo. Las mujeres castradas tienen un nivel más alto de gonadotropinas totales (64 a 136 unidades útero ratón), pero frecuentemente se observa la ausencia de la respuesta de la hiperemia ovárica del ratón.

VAN CULIK y HULSMANN (1949) han hecho determinaciones de hormonas en la orina de mujeres normales, encontrando que la valoración de hormonas en muestras de orina normal de 24 horas, de los días 12 al 18 del ciclo, daba los siguientes resultados: En el día 15 el nivel de estrógenos fué de 150-600 u.r., y el nivel de andrógenos de 30-60 uni-

dades biológicas, en diferentes ciclos de la misma mujer; las hormonas gonadotrópicas variaban de 5 a 150 u.r., en el mismo sujeto. En mujeres normales, el máximo de excreción de estrógenos, andrógenos y gonadotropinas, ocurría en el período intermenstrual.

KAESER (1949) estudia la eliminación de gonadotropinas folículo-estimulante, de estrógenos y de 17-cetosteroides, en 17 amenorreicas. Considera como valores normales, en la mujer madura, una excreción de 50 a 100 U.R. de gonadotropinas por litro de orina, de 20 a 100 U.R. de estrógenos por litro (método de ALLEN-DOLBY) y de 10 a 20 mgrs. de 17-cetosteroides, en 24 horas. (método de DREKTER).

Partiendo de estos resultados establece varios tipos de amenorrea: una ovárica, otra hipofisaria, y otra, probablemente, corticoadrenal; diferenciándose cada una por el estudio clínico y las dosificaciones hormonales. Concluye diciendo que el estudio hormonal de las amenorreas sería de gran valor para establecer la terapéutica

apropiada.

STRECHT RIBEIRO (1949) en su trabajo sobre el examen clínico general y pruebas de laboratorio utilizadas en ginecología endocrina, concede una importancia extraordinaria a los exámenes de laboratorio para establecer el diagnóstico etiológico que permita la utilización de una terapéutica adecuada. Según el autor, los exámenes de mayor valor según los resultados obtenidos, son: pH vaginal, test de MACK, citología vaginal, dosificaciones de estrógenos, pregnandiol, gonadotropinas, 17-cetoesteroides y biopsia de endometrio.

BEDOYA y JIMENEZ (1950) han realizado investigaciones sobre la eliminación de gonadotropinas en 81 casos de aborto, empleando la rana macho. Consideran estos autores la presente prueba como insustituible para establecer un diagnóstico correcto, como índice pronóstico y para valorar resultados de tratamiento en el aborto.

DIBBELT (1950) ha trabajado sobre la excreción de pregnandiol en



el ciclo, demostrando que la aparición de pregnandiol en la orina durante el mismo, va retrasada considerablemente, de tal manera, que si se administra una pequeña fracción de progesterona aparece en la orina 48 horas después de su administración. Esto indica que antes de ser eliminado el pregnandiol por la orina, se necesita una cierta saturación del organismo con progesterona.

GUSI RAMON (1950) ha efectuado dosificaciones hormonales en pacientes afectas de mioma de útero, estrógenos en sangre y gonadotropinas y glicuronato de pregnandiol en orina.

ROGERS y STURGIS (1950) llevaron a cabo ensayos diarios en una serie de casos de extracción, no del glicuronato de pregnandiol sino de pregnandiol en su forma libre encontrando, sin embargo, que los niveles de excreción no podían ser correlacionados con las curvas de temperatura basal (elevación "ovulatoria"). Esto les sugiere que la actividad metabólica de la progesterona, reflejada en la elevación

de temperatura, ocurre en grados variables en diferentes individuos y también en diferentes ciclos, en el mismo paciente. Además, la primera aparición de pregnandiol en un ciclo normal, no representa siempre la previa ovulación, desde el momento que, la posibilidad de secreción de progesterona por la luteinización preovulatoria de la teca, no puede ser excluida.

BECLERE y SIMONNET (1950) después de practicar durante diez años, la triple dosificación de gonadotropinas, estrógenos y pregnandiol en orina, durante los ciclos normales y patológicos llegan a la conclusión de que solamente los dosages hormonales permiten separar e individualizar los diferentes tipos de amenorrea. De esta manera son los dosages hormonales los que nos han permitido, poner de relieve la frecuencia y la importancia de la amenorrea hiperhormonal en las jóvenes, en las mujeres jóvenes y en las mujeres después de los 40 años; individualizar el síndrome normal con insuficiencia uterina; demos-

trar la causa de la amenorrea después del parto; establecer las indicaciones precisas, los momentos de aplicación exacta y las dosis adecuadas de las hormonas gonadotropas, de la foliculina, de la progesterona y de la testosterona. Por lo cual termina diciendo, que hoy en día, no hay observación de Endocrinología ginecológica completa, desde el punto de vista científico, si no comprende las dosificaciones hormonales.

BOTELLA LLUSIA (1951), en su libro "Enfermedades del aparato genital femenino", hace una revisión de la valoración de las hormonas del ovario, y dice: "Directamente sólo pueden valorarse los estrógenos; la hormona del cuerpo amarillo se determina indirectamente por medio de la estimación de su derivado, pregnandiol. Los estrógenos pueden ser valorados en sangre y en orina, aunque en la práctica es esto último lo que se utiliza. La valoración puede hacerse por medios biológicos, utilizando el test de ALLEN y DOLBY, y espectrofotométrico.

cos, con la reacción de KOBER y sus modificaciones. Aunque el método químico tiene más porvenir, todavía hoy, para las aplicaciones clínicas, es el método biológico el preferido. Sin embargo, es preciso reconocer que la eliminación de estrógenos no guarda paralelo con el estado de la función ovárica, por lo que las esperanzas cifradas en este método no han encontrado confirmación. La determinación de Preg-nandiol se practica hoy día en gran escala, y resulta un método muy valioso para juzgar de la existencia del cuerpo amarillo. Tiene gran valor en el diagnóstico del ciclo anovulatorio, de la esterilidad y de ciertas metropatías hemorrágicas. La reacción de ASCHHEIM-ZONDEX, aunque directamente no explora la función del ovario, tiene en cambio gran valor en muchos problemas de diagnóstico diferencial ginecológico. En la actualidad, la valoración de las gonadotropinas con el método de la rana macho, por su sencillez y su precisión, resulta método de gran valor".

A

- - - - -

**RESUMEN DE LA BIBLIOGRAFIA SOBRE LA CITOLOGIA VAGINAL COMO**

**ELEMENTO DE DIAGNOSTICO DE LA FUNCION OVARICA**

En 1847 POUCHET publicó un trabajo sobre la ovulación en la mujer y en los mamíferos, en el que estudia el ciclo menstrual utilizando el método del frotis vaginal. La técnica, aunque rudimentaria, ya que no empleaba colorantes, ha sido la base de la citología vaginal.

Entre los que practicaron observaciones únicamente sobre el ciclo vaginal de los roedores se encuentran: MORAU (1889) que estudia las transformaciones del epitelio vaginal de los roedores; RETTERER (1892) también investiga las modificaciones del epitelio vaginal de los mamíferos. LATASTE (1892-93) habla de un "ritmo vaginal" para

titular dichas variaciones de los roedores, que más tarde extiende a los mamíferos.

En 1894 HEAPE y en 1906 VAN HERWERDEN, estudiaron el frotis vaginal en la mona, antes, durante y después de la menstruación.

En 1917 STOCKARD y PAPANICOLAOU publicaron sus estudios sobre los cambios cíclicos característicos del epitelio vaginal del co-bayo. Estos trabajos, fueron seguidos por ALLEN (1922) en el ratón; por LONG y EVANS (en el mismo año) en la rata; y por CORNER (1923), ALLEN (1927) y HARTMAN (1927-28) en las monas antropoides.

ZONDEK y ASCHHEIM (1926) realizan un estudio del ciclo vaginal del ratón.

DIERKS (1927) comunicó sus observaciones sobre las modificaciones cíclicas de la vagina, basándose en los datos recogidos del examen de una serie de biopsias vaginales.

PAPANICOLAOU en 1933, publica dos trabajos, ambos muy importantes, basados en el estudio del frotis vaginal en la mujer. En el primero demuestra la existencia de un ciclo sexual postmenopáusico y en el segundo, detalla el ciclo sexual completo de la mujer. En 1935, el mismo autor en colaboración con SHORR, utilizan el frotis vaginal para estudiar la acción de la foliculina en las mujeres con insuficiencia ovárica.

PAPANICOLAOU y SHORR (1936) continúan sus trabajos sobre el frotis vaginal investigando la acción de la hormona folicular en la menopausia. SALMON y FRANK (1936) amplían el estudio del frotis vaginal a las mujeres con menopausia natural o quirúrgica, después de la administración hormonal. SHORR y PAPANICOLAOU (1939) observan la acción de las hormonas gonadotropas sobre el frotis vaginal en la menopausia.

ZONDEK y FRIEDMANN (1936) han realizado trabajos sobre los cambios cíclicos en la mucosa vaginal de la mujer, llegando a las siguientes conclusiones: 1° En la mucosa vaginal de la mujer no pudieron encontrarse modificaciones cíclicas análogas a aquéllas de la mucosa uterina. 2° El epitelio vaginal muestra diferentes imágenes microscópicas en distintas fases. 3° En la insuficiencia ovárica funcional (amenorrea primaria) se encontró una imagen de mucosa similar a una con buena función ovárica, exactamente, con los mismos cambios, como en la fase premenstrual. 4° En la ausencia de la función ovárica, los autores por medio de los hormones ováricos (estrógenos y progesterona), podían producir el crecimiento del útero, con un endometrio en fase de proliferación primero y de secreción después, y por último, la menstruación, pero no podían encontrar cambios análogos en la mucosa vaginal. 5° La vagina infantil puede ser influen-



ciada por los estrógenos, pero no está demostrado si la influencia es debida a un efecto hormonal específico sobre la mucosa vaginal, o sobre las membranas mucosas en general. 6° Partiendo de que el desarrollo embriológico de la vagina es diferente en las distintas especies, se explica la reacción diversa de la mucosa vaginal.

GOTTE y MILEFF (1937) han podido demostrar por medio de las biopsias vaginales la existencia de dos formas de amenorrea, en correspondencia con una función ovárica reducida o exagerada. En el primer caso, encuentran desde la hipotrofia hasta la atrofia del epitelio vaginal, y en el segundo, desde el epitelio normal al hipertrófico. También han estudiado la acción de la foliculina sobre el epitelio vaginal de la mujer.

RUBENSTEIN (1940) ha aplicado el método del frotis vaginal y el de la temperatura basal al estudio de la esterilidad funcional en la

mujer, observando que la temperatura basal descendía durante la fase proliferativa del ciclo, sobre todo inmediatamente antes de la ovulación. Al ocurrir ésta, sube la temperatura tres décimas de grado centígrado en las primeras 24 horas, y medio grado durante la semana que sigue a la ovulación. Relacionando estos datos térmicos con el estudio de los frotis vaginales, consiguió el autor descubrir que la ovulación tenía lugar durante la menstruación, en cuatro enfermas estériles.

RUBENSTEIN y DUNCAN (1941) comparan la determinación de estrógenos por medio del frotis vaginal, con los datos obtenidos por la determinación urinaria, mediante el crecimiento del útero de la ratas, hallando entre ellos una estrecha correlación.

ASIN y BOTELLA LLUSIA (1941) en sus estudios sobre la citología vaginal en la mujer, llegan a las siguientes conclusiones: 1ª Es

posible demostrar la existencia de hasta nueve tipos celulares en la vagina humana. 2ª El recuento porcentual de estos elementos nos proporciona un índice de la cantidad de hormona estrógena existente en el organismo. 3ª El contenido celular vaginal depende de la función del ovario y presenta modificaciones regulares en los cambios funcionales de éste. 4ª Green que se trata de un procedimiento de gran valor diagnóstico, que puede sustituir con la gran ventaja de su sencillez, a las valoraciones de cuerpo estrógenos en sangre y en orina hechas con fines diagnósticos.

PAPANICOLAOU (1942) sugiere una modificación de su técnica original de coloración, utilizando también la hematoxilina de HARRIS y agrega los colorantes OG 6 y EA 35. Las células acidófilas se tiñen en rojo-naranja y las basófilas en verde azulado.

MACK (1942) presenta su método de coloración al vapor de yodo

que depende, exclusivamente, de una reacción específica del glucógeno, con lo que las células glucogénicas se tiñen de color marrón. Hace una clasificación en cuatro grados según el contenido en glucógeno.

ALLENDE y colaboradores (1943) realizan un estudio comparativo entre frotis vaginales de la mujer y de monas rhesus.

NEUSTAEDTER y MACKENZIE (1944) presentan un estudio comparativo de la biopsia de endometrio y del frotis vaginal, y consideran en su estudio que la citología vaginal es un índice adecuado de la función ovárica durante la fase proliferativa del ciclo menstrual; la biopsia de endometrio es esencial para el estudio de la fase pregestacional del ciclo.

BLANCHARD (1946) ha estudiado un total de 130 pacientes que con-

sultaron por desordenes menstruales, mediante los extendidos vaginales efectuados en días alternos, durante un período mínimo de 45 días. En definitiva, los extendidos vaginales, como la mayoría de los procedimientos de laboratorio, resultan auxiliares en el diagnóstico, debiéndose observar un ciclo completo o por lo menos un tiempo que resulte lo suficientemente prolongado como para evitar las causas de error en la lectura de los extendidos. Deben siempre subordinarse o relacionarse a los elementos del examen y anamnesis, y especialmente a la observación clínica de la paciente.

MARTINI JUAN (1946) investiga la actividad funcional del ovario durante la amenorrea de la lactancia por el método de los frotis vaginales, considerando que los pocos casos estudiados si no permiten llegar a una conclusión definitiva, sugieren el concepto de la existencia de una insuficiencia en la función ovárica durante la ameno-

area de la lactancia.

PAPANICOLAOU (1946) presenta un cuadro de conjunto de la utilidad del frotis vaginal en las diversas investigaciones de laboratorio y en los diferentes diagnósticos clínicos.

COSTA (1947) estudia el valor diagnóstico de la citología vaginal en Obstetricia y en Ginecología. NEWMAN (1947) considera la citología vaginal como una ayuda en el diagnóstico y tratamiento de los estados ginecológicos. ULFELDER (1947) destaca también la importancia del método en Ginecología.

LICHTWITZ y FITOUSSI (1947) presentan un estudio sobre el frotis vaginal en la disfunción ovárica, y consideran que es indispensable un conocimiento del aspecto del frotis vaginal durante las diferentes fases del ciclo, para una apreciación adecuada de su significación en condiciones patológicas. El frotis efectuado en una oca-

sión durante el ciclo, dando la fecha indica si el estado es normal, atrófico o hiperfolliculínico. Los frotis hechos cada tres días durante el ciclo, proporcionan una curva de actividad ovárica que permite establecer la patogenia de la disfunción ovárica y elegir el tratamiento hormonal requerido. Distinguen el frotis atrófico, que subdividen en atrófico y subatrófico, el frotis hipofolliculínico, y el hiperfolliculínico. Hacen una descripción de ellos y de los casos en que se presentan.

Los mismos autores continúan sus investigaciones y realizan un estudio del frotis vaginal en la amenorrea, en la menstruación irregular y en la hemorragia uterina. Recomiendan reemplazar el examen en un momento dado del ciclo por el examen continuado, es decir, haciendo una curva de actividad estrogénica celular.

En la amenorrea los frotis pueden ser atrófico o subatrófico.

hipofoliculínico o hiperfoliculínico (siempre el mismo para la misma paciente). Actualmente, la característica más notable de la amenorrea no es un tipo de frotis particular, sino la persistencia de idénticos frotis a través de un ciclo. En la menstruación irregular, es decir, cuando los períodos aparecen adelantados o retrasados, usualmente está asociada con una excesiva actividad foliculínica, sin embargo, hay algunos casos con insuficiencia estrogénica. En la hemorragia uterina primaria o funcional, el uso del frotis vaginal permite que sean distinguidas dos formas de hemorragia asociadas con hiperplasia de endometrio: el tipo más común, es aquel asociado con hiperfoliculinismo en el que los frotis confirman este estado, el otro tipo, se encuentra en mujeres cuya secreción folicular es insuficiente, con frotis hipofoliculínico y uniforme a través del estudio.



AYRE y colaboradores (1947) hacen un estudio comparativo de la cornificación vaginal y cervical en la mujer. Los frotis vaginales fueron obtenidos por el rascado con la espátula de Ayre de la pared lateral de la cúpula vaginal. Las muestras cervicales fueron tomadas con la espátula cervical, ideada para raspar el borde del epitelio de la "portio". Las preparaciones obtenidas fueron teñidas con el colorante policromático de PAPANICOLAOU.

Se estudiaron 126 pacientes de todas las edades, estimando los niveles de cornificación mediante ~~recuento~~ del número de células cornificadas por 100 células epiteliales del tipo escamoso. Los frotis fueron tomados en varias etapas del ciclo menstrual y fué encontrado que el 88,8% de las pacientes tenían más alto el ~~porcentaje~~ de cornificación cervical que el vaginal. Niveles de cornificación iguales fueron observados en el 7,2%, y un 4% mostraba un ~~porcentaje~~ más alto en el frotis vaginal que en el cervical.

*A. Prieto Segura*

TRAUT (1947) considera que el estudio citológico del frotis vaginal teñido es de gran valor en el diagnóstico de los procesos normales y anormales de los genitales internos femeninos, pretendiendo introducirlo como un método ordinario para el ginecólogo, como el estudio hematológico lo es para el internista. Este método proporciona datos tan fidedignos como los obtenidos por la biopsia de endometrio y es posible reconocer con el mismo el ciclo anovulatorio, la persistencia folicular, la amenorrea por actividad hormonal insuficiente, el comienzo de la gestación y la menopausia. Además, pueden ser observados los efectos del tratamiento con hormonas; ser reconocidos por su forma y color los Monilias y Trichomonas vaginalis, y los carcinomas del endometrio, del endocervix y de la "portio" en una etapa muy temprana, o su existencia al menos sospechada.

ALLENDE y ORIAS (1947) publican su libro "La citología vaginal humana", en el que exponen los resultados de los estudios realizados

durante cinco años sobre la citología vaginal de la mujer, en condiciones normales y patológicas. Distinguen tres tipos de extendidos vaginales: atrófico, folicular y progestacional. Efectúan el recuento diario de los distintos elementos citológicos para determinar el porcentaje con que cada uno de ellos contribuye al total, permitiendo, la representación gráfica de dichos porcentajes, la obtención de curvas características con las que pueden reconocerse los ciclos ovulatorios y los anovulatorios, así como individualizar diversas alteraciones funcionales ováricas.

Estudian a continuación los caracteres de los extendidos vaginales: a) en el ciclo menstrual ovulatorio y anovulatorio; b) su correlación con los fenómenos ováricos; c) en las amenorreas funcionales y su modificación por las hormonas; d) en la acción de la ovariectomía uni o bilateral y su cambio por influencia hormonal; e) en la me-

nopausia y su modificación por las hormonas; f) en la esterilidad y su tratamiento, y g) en las metropatías hemorrágicas.

MESTRE ROSSI (1948) hace un estudio de las variaciones fisiológicas del contenido celular de la vagina, en niñas y en mujeres sanas, empleando los métodos de coloración diferencial de SHORR y PAPANICOLAOU. Compruebas: 1° Que en las diferentes edades de la vida de la mujer, el cuadro citológico vaginal experimenta modificaciones típicas, perfectamente determinables. 2° Que tales cambios se encuentran estrechamente relacionados con el estado hormonal del ovario, observando que la sensibilidad de la vagina es mayor a las sustancias estrógenas que a la progesterona. 3° Que para la valoración de las modificaciones celulares es preciso seguir las observaciones diariamente durante un período de tiempo suficientemente prolongado, siendo imprescindible realizar un recuento de los ele-

mentos observados para lo cual propone una clasificación de los mismos y una fórmula citológica vaginal.

BONINE (1948) ha estudiado las variaciones del frotis vaginal en el ciclo menstrual normal. Para simplificar el análisis divide el ciclo en tres fases: Fase de maduración folioular; duración del 1° al 12° día. Fase de transición folioular; duración del 13° al 17° día. Fase de luteinización; duración del 18° día a la menstruación.

GARDIA y STRECHT RIBEIRO (1948) describen las técnicas seguidas de forma rutinaria en el Dispensario de Higiene Social de Porto, que comprenden la determinación del pH y la citobacteriología vaginal, como un estudio colpocitológico en relación con la actividad hormonal del ovario, valorizado por la microbiopsia del endometrio en los casos indicados por la observación clínica. Concluyen por considerar estos exámenes muy útiles como auxiliares del diagnóstico y de

la terapéutica hormonal en Ginecología.

MACKENZIE y colaboradores (1948) destacan el uso de la citología vaginal en un Servicio de Ginecología, y consideran que: 1° El diagnóstico por el frotis vaginal representa un adelanto importante en el conocimiento ginecológico. 2° La técnica es útil, particularmente, para valorar los trastornos endocrinos de la mujer. 3° El diagnóstico de malignidad de los genitales femeninos puede realizarse en un alto porcentaje de casos, por lo que el mismo debería ser usado más ampliamente con este propósito. 4° Todos los esfuerzos deberían ser dirigidos hacia una prueba para establecer un criterio del frotis del cambio premaligno.

PINEDA (1948) ha estudiado la manera de estabilizar la coloración yodada del método de MACK utilizando la goma yodada. Las preparaciones así obtenidas se conservan largo tiempo pues no se desco-

loran y permiten un estudio correcto de los tipos celulares que toman el iodo, es decir, las células que posean glucógeno.

ROTH (1949) deduce de la experiencia conseguida con el método del frotis vaginal, que el mismo resulta de utilidad en el estudio de las parejas estériles para establecer el estado de la función estrógenica y la existencia o no de ovulación. En tal sentido, es conveniente tener presente que el método es de valor en los casos de resultado positivo, siendo menor su importancia en los de resultado negativo. Igualmente hay que considerar que nunca ha de basarse un diagnóstico sobre la base del estudio de un frotis aislado, sino que deberá practicarse una serie de frotis con objeto de trazar una curva colpocitológica, que permita una mejor visión del estado funcional en su reflejo sobre la mucosa vaginal.

VARANGOT y LABATUT (1948) han valorado el estudio cuantitativo

del frotis vaginal como un método posible de elección, usando el procedimiento y la coloración de PAPANICOLAOU, tal como este autor lo describió en "Science", en Abril de 1942. De sus estudios deducen que el frotis vaginal cuantitativo proporciona en la mujer una guía sensitiva para la evaluación de compuestos con actividad estrogénica, que es más exacto que los signos clínicos y mucho más simple que las biopsias endometriales repetidas.

SCHOCKAERT y FERIN (1946) han realizado estudios referentes a la influencia de las hormonas genitales sobre la biología de la vagina (bases fisiológicas) y anuncian las siguientes conclusiones: Es indiscutible que las sustancias estrógenas determinan el crecimiento y la diferenciación del epitelio vaginal, testimoniando la transformación experimentada por la vagina en la pubertad y la evolución inversa constatada en la menopausia. La intervención de la sustancia



progestínica sobre la vagina foliculínica, produce la descamación superficial del epitelio que modifica el sentido de su diferenciación.

Resulta, que es posible precisar por el frotis vaginal, el principio de la inundación progestinéica del organismo, y de forma correlativa, fijar retrospectivamente y con una cierta precisión, el momento de la ovulación. Será necesario, evidentemente, para llegar a tal resultado, examinar la serie de frotis diarios del ciclo menstrual. No se debe perder de vista, que las causas de errores son frecuentes: Infecciones vaginales y tratamientos locales. Por lo que estimamos que en estas condiciones la determinación del momento de la ovulación por el método del frotis vaginal, no es de aplicación práctica y debe ceder el paso a la curva de temperaturas basales y a la exploración cito-hormonal del endometrio.

Las sustancias estrogénicas condicionan la glucogenopenia vaginal; pero esta es una reacción que parece que posee, una gran fuerza de inercia, en el sentido de que los depósitos de glucógeno son lentos en desaparecer cuando cesa la acción hormonal.

Si la existencia de la flora del tipo I, constituye en la joven-cita o niña, un signo precioso y fiel de carga estrogénica (CHAPPAZ), en el adulto, puede haber carga estrogénica normal y flora de otro tipo, y en la mujer menopáusica, puede haber persistencia de una flora del tipo I y carga estrogénica débil o sin importancia. Por consiguiente, en el criterio de la estrogenia, la presencia de la flora del tipo I no posee más que un valor limitado.

WATTEVILLE y DANON (1948) han continuado el estudio sobre la influencia de las hormonas genitales sobre la vagina (Patología y Terapéutica). En conclusión, han podido observar que el estudio del comportamiento de la vagina, da indicaciones valorables referentes a la acción de las hormonas sexuales. En efecto, la observación de las

modificaciones a nivel de la vagina permite a los clínicos hacer un diagnóstico más preciso en cuanto al equilibrio hormonal, y juzgar, por exámenes repetidos, los efectos de la terapéutica.

VOGEL y colaboradores (1948) administran a mujeres, sin menstruación, dosis análogos de estrona, de estradiol y de benzoato y propionato de estradiol, controlando la respuesta por el estudio del frotis vaginal. La respuesta es más rápida con el dipropionato de estradiol, que aparece unas ochenta y ocho horas después de la inyección.

KERNODLE y CUYLER (1948) usando la técnica de PAPANICOLAOU y TRAUT, han estudiado y clasificado la citología vaginal postmenopáusica. Dividen las células epiteliales no malignas en cinco tipos: foliular, regresivo, premenstrual, menopáusico y menopáusico atrófico. Empleando, para una mayor definición, cuatro subtipos adicionales que, en su opinión, aclaran la descripción de la morfología celu-

lar. De este estudio han deducido que los subtipos pueden representar cambios fisiológicos y morfológicos en el epitelio vaginal, de la menopausia a la senilidad. Frotis sospechosos de carcinoma, pero no definitivamente diagnosticados, fueron vistos más frecuentemente en el frotis de tipo regresivo. Este tipo fué el que con mayor frecuencia estaba asociado con casos malignos demostrados.

PAPANICOLAOU, TRAUT y MARCHETTI (1946) publican su libro "The epithelia of woman's reproductive organs", en el que informan sobre la citología de la estructura epitelial del tracto genital de la mujer, acentuando la interdependencia de los elementos epiteliales. Así mismo se habla de la correlación de los cambios citológicos en el epitelio de cada porción del tracto en las varias fases del ciclo menstrual, mostrando en la última parte, la correlación entre la citología vaginal y el ciclo ovárico.

MORAES (1949) presenta un trabajo referente a la colpocitología. En el mismo año ARENAS y ELACHARD publican sus estudios sobre el valor de la citología vaginal en el diagnóstico y tratamiento de las dismenorreas y mastoidinias.

KERMORGANT (1949) ha hecho un estudio comparativo de los cuatro métodos que utiliza para la exploración biológica del ciclo ovárico. Las técnicas son las siguientes: Frotis vaginal (PAPANICOLAOU); índice glucogénico (Test de MACK); Comparación del pH del medio vaginal y el del moco cervical; y frotis del sedimento de orina. En la práctica los resultados registrados son más o menos comparables; las pocas diferencias observadas se deben al predominio de las modificaciones histológicas o de la impregnación glucogénica, más bien que a la duración de las variaciones del pH del moco cervical. En la joven soltera investiga las modificaciones del epitelio urete-

ral.

MORACCI (1949) ha presentado un nuevo método para la evaluación de los diferentes tipos de frotis vaginal. Después de haber establecido la fórmula colpocitológica sobre 100 elementos celulares, obtiene el índice colpocitológico "I" de la relación entre el número total de células superficiales "S" (suma de células cariopinóticas, granulosas y cornificadas), principalmente acidófilas, y el número de células de la capa profunda "P" (basales y espinosas), principalmente basófilas. Demostrando la ventaja de este método para una clasificación rápida y exacta de los tipos particulares del frotis vaginal.

PUNDEL (1950) determina ambos índices, el acidófilo (I.A.) y el cariopinótico (I.C.), y la relación entre ellos para obtener un grado razonable de exactitud en la evaluación cuantitativa práctica de

la actividad estrogénica por medio del frotis vaginal. La actividad estrogénica está caracterizada por la proporción de acidofilia y de piconosis, pero parece que estos dos fenómenos tienen umbral estrógeno diferente.

La relación de los dos índices permite ciertas conclusiones prácticas como la cualidad, la cantidad y el tiempo de acción del estímulo estrogénico. Estas tres figuras (I.A., I.C. y la razón A/C) dan un grado máximo de exactitud y permiten la evaluación de la magnitud y duración de la actividad estrogénica. Si la relación A/C es mayor que la unidad, la acidofilia es patológica y en este caso no es posible averiguar el nivel estrógeno cuantitativamente. Recomendamos emplear el método del ténido diferencial de Shorr.

TIMJ<sup>R</sup>AS (1960) ha estudiado el frotis vaginal en mujeres menopáusicas con insuficiencia hepática, observando que el 62 % de estas

frotis mostraban una función estrogénica buena, y solamente el 22% eran característicos de la menopausia. En comparación con otro grupo de mujeres menopáusicas sanas, el 66 % de los frotis fueron del tipo menopáusico, el 30 % mostraban una ligera función estrogénica y sólo el 3% tenían una función estrogénica buena. Esto demuestra que el hígado enfermo es incapaz de conjugar o inactivar las cantidades pequeñas de estrógenos, que los ovarios de la senectud pueden todavía producir.

PUNDEL (1950) publica su libro "Les frottis vaginaux et cervicaux", en el que hace un estudio citológico, clínico y experimental de la influencia de los estrógenos sobre los índices acidófilos y cariopionóticos. Establece la razón A/C y su significación; estudia los ciclos normales y patológicos; también estudia la acción de las hormonas sobre la vagina y los frotis; así como las acciones diver-



sas sobre los frotis vaginales; investiga la relación entre los frotis y el estudio histológico del endometrio; aplica los frotis cervicales al estudio de la esterilidad, y en el último capítulo, estudia el diagnóstico del cáncer y del precáncer genital por los frotis vaginales.

MELLO (1950) ha estudiado los frotis vaginales por el método de PAPANICOLAOU en 128 ciclos (53 mujeres), siendo estudiados al mismo tiempo, estrógenos y gonadotropinas en la orina, duración de los ciclos, temperatura basal, pH vaginal y flora vaginal. En los casos con disfunción hipofisaria, fué encontrado la *Candida albicans* en asociación con báctilos de Döderlein. En otros casos con hiperestrogenuria, fué encontrado a veces actinomicos con báctilos de Döderlein. En los casos con deficiencia estrogénica, fueron encontrados *Trichomonas vaginalis* en 3 ocasiones. Por varios medios se llegó a la conclusión

-85-

de que 113 de estos ciclos eran normales; en 89 de ellos, había una correlación estricta entre los resultados de los frotis y las determinaciones hormonales. En tres casos, el contenido gonadotrópico de la orina, era alto, cuando el frotis mostraba una apariencia que correspondía a la menopausia. En dos casos con excreción urinaria baja de estrógenos los frotis fueron normales.

-----

*A. M. M.*

*L*

### DISCUSION DE LOS TRABAJOS ANTERIORES

En el estudio crítico de los trabajos presentados en la Bibliografía reseñada, comentaremos en primer lugar los dosages hormonales, para pasar después a la citología vaginal como método de estudio de la función ovárica.

De los trabajos expuestos sobre dosificaciones hormonales, comenzaremos con una comparación entre los autores, con relación a los diferentes métodos utilizados : el biológico, el químico y el físico-químico.

Las técnicas de valoración biológica son las más antiguas, pero aún hoy día constituyen uno de los métodos más seguros para la determinación cuantitativa de las sustancias estrogénicas. Tiene varios inconvenientes, que NETTER ha puesto de manifiesto, y que nosotros hemos sintetizado. Uno de los más importantes, la variación biológi-

ca de los animales de laboratorio, se ha procurado vencer empleando varios animales en cada dosage. Además, hay que tener en cuenta una serie de requisitos: la alimentación, temperatura, estado higrométrico y luz del local; la manera de administrar el extracto, etc. Pero tiene la ventaja de que no requiere un grado de purificación tan alto como el necesario en los otros métodos, por lo que es una técnica menos laboriosa. Finalmente, para las aplicaciones clínicas, constituye de momento el método preferido. (BOTELLA LLUSIÀ).

En el método colorimétrico, las dos objeciones principales que se han hecho a la técnica de KOBER son, la falta de especificidad y el ser poco sensible. (NETTER)

Relacionando la importancia de la valoración biológica de los estrógenos con la determinación química de los mismos, NEUWEILER, que fiende la dosificación química del hormón foliular contenido en la orina,

es que este último proporciona resultados semejantes a los obtenidos por la comprobación biológica. La ventaja del método químico, con el que es posible valorar, según este autor, el estradiol y el estriol hallados como tales, queda equilibrada por el hecho de que el análisis químico lleva mucho tiempo. Por lo cual puede afirmarse que en la actualidad, este método proporciona resultados que no son superiores ni tan siquiera iguales a los de la valoración biológica.

Los métodos físico-químicos, a pesar de ser superiores a las técnicas colorimétricas, requieren un instrumento bastante costoso, habiéndose aplicado únicamente a estrógenos cristalinos puros. Se observan esencialmente dos inconvenientes: la necesidad de la purificación rigurosa del estrógeno, y el no ser lo bastante sensible para permitir análisis de muestras de orina de 24 horas de mujer no embarazada. (LEVINE).

Un método físico-químico de porvenir es la fotofluorimetría, que puede ser utilizada para determinaciones de estrógenos, aunque no es completamente específico (LEVINE).

En la dosificación de las gonadotropinas, el método biológico es el único disponible, observándose las mismas causas de error que en la valoración biológica de las sustancias estrogénicas. (NETTER). La escuela de BOTELLA LLUSIA da gran valor, en la actualidad, a la valoración de las gonadotropinas con el método de la rana macho.

Resumiendo, para las dosificaciones de estrógenos y de las gonadotropinas en la clínica, el método biológico es el preferido.

En la valoración biológica de la progesterona, los métodos descritos son poco prácticos y las pruebas de CORNER-ALLEN y de CLAUBERG, han fallado generalmente al no producir ningún cambio prostacional significativo. Además, en las últimas técnicas publicadas,

aunque sensibles, es eventual su aplicación en la clínica. (HANSLEN).

La determinación química del pregnandiol, que es un compuesto biológicamente inactivo, tiene aplicaciones clínicas muy importantes, aunque se discute la especificidad de los actuales métodos de medición del pregnandiol. (GUTERMAN).

Pasando a comentar el criterio de los diferentes A.A., con relación al valor clínico de las dosificaciones hormonales, diremos que desde los primeros trabajos de ZONDEX y FRANK, ya se descubrió la importancia que iba a tener para la clínica las valoraciones hormonales. Modernamente, SIMONNET y BECLERE, dan las indicaciones de la dosificación de estrógenos, de gonadotropinas y de pregnandiol en Ginecología, y reconocen el valor biológico é interés práctico de dichas dosificaciones. PERALTA RAMOS, dice que constituyen en los trastornos funcionales ginecológicos, el fundamento más importante para el diagnóstico y el tratamiento. GOSSKLIN, defiende el esta-

blecimiento del nivel de ambas hormonas ováricas y de la hipófisis en diferentes etapas del ciclo, con un criterio semejante al nuestro.

De esta manera podríamos continuar con las referencias de diversos autores, hasta que, ultimamente, BECLERE y SIMONNET, reafirman el valor clínico de las dosificaciones hormonales y después de practicarlas durante 10 años, llegan a la conclusión de que no hay observación de Endocrinología ginecológica completa, desde el punto de vista científico, si ella no comprende los dosages hormonales. Y finalmente, BOTELLA LLUSIA, concede importancia en Ginecología a la valoración biológica de los estrógenos y de las gonadotropinas, y a la determinación química de pregnandiol.

Con relación a los días en que han de realizarse las dosificaciones, BECLERE y SIMONNET hacen dosages de gonadotropinas y de es-



trógenos dos días del ciclo, el 14 y el 21; la dosificación de pregnandiol la realizan cinco días antes de la menstruación. D'AMOUR, realiza dosificación de estrógenos el día 11 y el 21 del ciclo, y dosificación de gonadotropinas, el día 12. HULSMANN, aconseja el día 8 del ciclo para los estrógenos y las gonadotropinas; sin embargo, en los casos en que desea una impresión completa de la excreción de hormonas, hace determinaciones hormonales diarias. VAN GULIK y HULSMANN, realizan la valoración de estrógenos y de gonadotropinas el día 15 del ciclo.

ZELENKA, encuentra que la excreción de pregnandiol en orina tiene un máximo en el día 21 del ciclo, con lo que estamos de acuerdo. CUSI y HERNANDEZ, realizan también la determinación de pregnandiol el día 20-21 del ciclo, junto con la dosificación de estrógenos en sangre.

En lo que respecta a la citología vaginal como método de estu-

dio de la función ovárica, desde la publicación de POUCHET sobre el estudio del ciclo menstrual empleando el frotis vaginal, pasando por los trabajos, tan importantes, de PAPANICOLAOU, que demuestran el ciclo sexual de la mujer basándose en las observaciones de la citología vaginal, hasta las investigaciones de los últimos años, ASIN y BOTELLA LLUSIA; LICHSTWITZ y FITOUSSI; TRAUT; ALLENDE y ORIAS; MACKENZIE y colaboradores; VARANGOT y LABATUT; SCHOCKAERT y FERIN; WATSEVILLE y DANON; PAPANICOLAOU y colaboradores; PUNDEL, etc., los autores están de acuerdo de que se trata de un procedimiento de importancia diagnóstica, particularmente útil para valorar los trastornos de la función ovárica en la mujer.

PAPANICOLAOU y colaboradores, demuestran la correlación entre la citología vaginal y el ciclo ovárico; y concluyen que el frotis vaginal da un criterio excelente para evaluar la extensión de la actividad folicular, así como también, los efectos de la terapéutica hormonal estrogénica y gonadotrópica en la amenorrea y en la meno-

pausia. PUNDEL, practica la evaluación cuantitativa de la actividad estrogénica por medio del frotis vaginal.

Referente a la acción de la progesterona en el frotis, NEUSTAEDTER y MACKENZIE, en su estudio comparativo consideran que la citología vaginal es un índice adecuado de la función ovárica, durante la fase proliferativa del ciclo menstrual; mientras que la biopsia de endometrio es esencial para el estudio de la fase pregestacional del ciclo. MESTRE ROSSI, comprueba que las modificaciones típicas, perfectamente determinables, que experimenta la citología vaginal, están estrechamente relacionadas con el estado hormonal del ovario. La sensibilidad de la vagina es mayor a las sustancias estrogénicas que a la progesterona.

SCHOCKAERT y FERIN, dan como indiscutibles que las sustancias estrogénicas determinan el crecimiento y la diferenciación del epi-

telio vaginal, y concluyen, que es posible precisar por el frotis vaginal el principio de la inundación progesterónica del organismo, ya que la intervención de la sustancia progestínica sobre la vagina foliculínizada, produce la descomposición superficial del epitelio, que modifica el sentido de su diferenciación. Sin embargo, estiman que son frecuentes las causas de error (infecciones vaginales y tratamientos locales), por lo que no tiene aplicación práctica para la determinación del momento de la ovulación y debe ceder paso a la curva de temperaturas basales y a la exploración cito-hormonal del endometrio.

Según PUMDEL, la acción de la progesterona, en condiciones fisiológicas, no se ejerce nunca aisladamente, sino que siempre va combinada con la de la foliculina, y viene representada por la descomposición de células plegadas y agrupadas junto con la presencia de un

gran número de células naviculares, procedentes de la desquamación masiva de un epitelio en proliferación.

Referente al valor comparativo con las dosificaciones, RUBENSTEIN y DUNCAN, comparan la determinación de estrógenos por medio del frotis vaginal, con los datos obtenidos por la determinación urinaria mediante el crecimiento del útero de la rata, hallando una estrecha correlación. MELLO, en su trabajo, realizando al mismo tiempo el método de PAPANICOLAOU y la determinación de estrógenos y gonadotropinas en orina halla, en 89 de los 113 ciclos estudiados, una correlación estricta entre los resultados de los frotis y las determinaciones hormonales.

Vemos pues, que según los autores que utilizan este método, la citología vaginal refleja la función hormonal ovárica.

En resumen, del criterio expresado por los diferentes autores

-98-

que tratan del tema, se deduce que tanto los dosages hormonales como la citología vaginal, tienen importancia para el diagnóstico de los trastornos funcionales de la mujer.

- - - - -

A. Guinovart Segura

### OBSERVACIONES PERSONALES

Se han estudiado 30 pacientes con trastornos funcionales del aparato genital, practicándoseles la dosificación de los estrógenos en sangre y en orina a lo largo del ciclo; del pregnandiol eliminado en 24 horas en la supuesta fase luteínica, y de las gonadotropinas en los presuntos días de la ovulación. Además, se han efectuado extensiones con el producto de la desecación de los fondos de saco vaginales en los mismos días en que se realizaban los dosages.

### MÉTODOS DE LABORATORIO EMPLEADOS

Estrógenos.- 1° Valoración en sangre.- Para la dosificación hemos utilizado el método biológico de FLUEHMANN. La sangre es obtenida por punción venosa y se extraen unos 40 c.c. de la paciente que está en ayunas. Colocada en un tubo de ensayo, el suero es separado

por centrifugación. Si el suero permanece estéril, puede conservarse en la nevera durante días y aún semanas sin que pierda su potencia reactiva.

Los animales utilizados han sido ratones hembras adultas, castradas 6-7 días antes de empezar la prueba. Este detalle es de gran importancia, ya que, si el período de castración es más corto, la mucosa vaginal puede presentar cambios defectuosos, y por otro lado, si el intervalo es mayor, no son tan sensibles a la estrina.

Se inyecta un total de 4,5 c.c. de suero en dos días, que se administra por vía subcutánea en el dorso del animal, procurando siempre variar el sitio de la inyección, para facilitar la absorción del suero. Las inyecciones de 0,75 c.c., se efectúan a las 8 de la mañana, a las 12 y a las 5 de la tarde, durante dos días consecutivos, sacrificando el animal durante la mañana del tercer día. Se practica una incisión longitudinal en el abdomen del ratón, separando



Las microfotografías en el ejemplar n.º 1

**Microfotografía 1**

**Microfotografía 2**

la sínfisis púbica; la vagina se disecciona cuidadosamente y se extrae. Se fija en formol, se incluye en parafina, se hacen cortes a diferentes niveles y se tiñe con hematoxilinaeosina.

FLUHMAN establece 5 tipos de reacción, cuyas características y equivalencias en términos de unidades ratón por 100 c.c. de sangre son las siguientes:

Reacción 0: Atrofia de la vagina. La mucosa muestra dos capas de pequeñas células de epitelio cuboide (células cúbicas); algún leucocito ocasionalmente (microfotografía 1). Corresponde a ausencia de estrógenos.

Reacción I: La mucosa vaginal consta de dos capas, una basal de epitelio cuboide pequeño y otra superficial de altas células en columna; algunos leucocitos (microfotografía 2). Indica indicios de estrógenos.

Reacción II: Las células superficiales son altas, empiezan a mostrar estratificación y segregan moco. Hay un marcado aumento de

Las microfotografías en el ejemplar  
nº 1

**Microfotografía 3**

**Microfotografía 4**

leucocitos, que tambien se pueden encontrar en la luz vaginal (microfotografía 3). Corresponde a  $\pm 3$  u.r. por 100 c.c. de sangre total.

Reacción III: El epitelio de la mucosa vaginal está compuesto por varias hileras y las células de la superficie son de la variedad mucificada. Un rasgo característico observado a menudo, es un repliegamiento de la mucosa en forma de festoneado, lo cual indica un rápido crecimiento. La mucosa está invadida por un gran número de leucocitos, que se encuentran también en la luz vaginal junto con residuos epiteliales (microfotografía 4). Corresponde este tipo a  $\pm 6$  u.r. por 100 c.c. de sangre total.

Reacción IV: La mucosa está formada por 6 a 10 hileras de células, las más profundas parecidas a las células basales del epitelio escamoso (laminar), en tanto que las superficiales son de la variedad grande mucificada. En señalados casos puede observarse una cornificación precoz entre el epitelio estratificado y las células mucificadas.

Las microfotografías en el ejemplar  
n.º 1

**Microfotografía 5**

**Microfotografía 6**

Los leucocitos han desaparecido o se encuentran en número reducido (microfotografía 5). Corresponde a  $\pm 12$  u.r. por 100 c.c. de sangre total.

Reacción V: La vagina se encuentra forrada por completo por epitelio escamoso desarrollado con células cornificadas en la superficie. No se hallan leucocitos (microfotografía 6). Corresponde a  $\pm 24$  u.r. por 100 c.c. de sangre total.

En este trabajo se han empleado dos ratones como mínimo para cada prueba. Después de estimada la respuesta de cada ratón, los números son añadidos, y así señalamos tipos conjuntos (I-II, II-III, etc.). Con esto, pretendemos indicar que las reacciones obtenidas son intermedias entre los tipos señalados por FLUHMANN o bien que, los dos animales inyectados han proporcionado reacciones distintas, por lo que recurrimos a este artificio para indicar la reacción media obtenida.

2° Valoración en orina.— Hemos realizado la dosificación por

medios biológicos utilizando el test de ALLEN-DOLBY. Se recoge del modo usual una muestra de 1 litro de orina proveniente de la mezcla de 24 horas y se acidifica con 15 volúmenes por ciento de ácido clorhídrico. Esta mezcla, que ordinariamente adquiere un color púrpura obscuro, se hierve luego vigorosamente durante 10 minutos bajo una campana, para transformar por hidrólisis las sustancias estrógenas combinadas, en las formas libres. La orina que adquiere un intenso color púrpura negruzco, se deja enfriar y se extrae la hormona por medio de un disolvente de grasas. Nosotros utilizamos éter por su fácil recuperación, efectuando la operación en un extractor continuo. Se seca el éter, producto de la extracción, con cloruro cálcico, se filtra y se destila. Reducido su volumen a 10 c.c. se añade aceite de olivas lavado y esterilizado, se evapora el resto del éter, se filtra el aceite con un filtro de vidrio poroso y se inyecta a las ratas.

Este método, en los ratones blancos no dió resultado, pues no absorbían el aceite y quedaban depósitos, por lo que se empleó como vehículo la solución acuosa alcalina con hidróxido de potasa. Para prepararla utilizamos agua cuyo pH se ajusta previamente a 8,0 mediante solución de hidróxido de potasio normal.

Para cada prueba hemos utilizado cuatro ratas o ratonas, adultas, de 140 grs. y de 20 grs. de peso, aproximadamente, y castradas 15 y 8 días antes, respectivamente; debiendo comprobarse que se mantienen en estado de reposo permanente.

De los extractos obtenidos, aceitoso o acuoso, se inyecta a los roedores porciones diferentes, de forma que cada uno de ellos sea inyectado con una cantidad de extracto, repartida en cuatro dosis, correspondiente a un determinado volumen de orina. Las inyecciones se practican durante dos días consecutivos, y al cuarto y quinto días se examinan por medio del frotis vaginal (test de ALLEN-DOLSY) para



investigar los corpúsculos del celo (schöllen). En los animales que muestran la fase de Estro, el resultado es positivo y por la cantidad de extracto de orina inyectado se calcula la cantidad de unidades por litro, y conociendo el volumen de orina eliminado en 24 horas, obtendremos el resultado expresado en unidades por día, rata o ratón, según el animal empleado.

Gonadotropinas.- Para su dosificación se ha utilizado el procedimiento de la comprobación del crecimiento del útero de ratonas blancas impúberes. La técnica es la siguientes:

1º.- A 200 c.c. de orina de la mañana se agregan 800 c.c. de alcohol de 96° (para precipitar la hormona).

2º.- Se recoge el precipitado que se centrifuga fuertemente y se lava con éter para extraer los estrógenos.

3º.- Centrifugación fuerte del precipitado y evaporación de los residuos de éter a temperatura ordinaria o no superior a 37° C. ya

que se manipula con una hormona termolábil.

4°.- Disolución del precipitado en 8 c.c. de agua destilada agitando fuertemente, centrifugación muy enérgica y el líquido que sobrenada se inyecta a los animales.

Inyectamos simultáneamente 4 ratones impúberes (de 6 a 8 gr. de peso) con cantidades decrecientes para poder realizar la investigación cuantitativa, de forma que a cada animal se le inyecta el extracto correspondiente a 100, 50, 20 y 10 c.c. de orina. Si el animal inyectado da la prueba positiva, nos indica que en el líquido inyectado hay, al menos, una unidad ratón de gonadotropinas, y estableciendo la proporción correspondiente sabremos la cantidad de unidades ratón por litro de orina. Las inyecciones las efectuamos a las 8 de la mañana, a las 12 y a las 8 de la noche, durante dos días consecutivos, descanso al tercer día y sacrificio de los animales al cuarto día. Cuando la prueba es positiva, al abrir el animal se en-

encuentra muy fácilmente la vagina y el útero en forma de cordón grueso, tubular.

Pregnandiol.— Para la determinación de pregnandiol en la orina hemos empleado el método de ASTWOOD y JONES.

Se recoge la orina conservándola con unas gotas de tolueno. Para la determinación se utiliza el volumen total de 24 horas o una parte alícuota conveniente. Como el volumen utilizado es un litro, los diversos pasos del método están dados para este volumen. En un balón de 2 litros se coloca 1 litro de orina y se adapta un refrigerante a reflujo con tubo interno ancho, por medio de un tapón de corcho. Se añaden 100 c.c. de ácido clorhídrico concentrado (D. 1,19) y 50 c.c. de tolueno, y se calienta la orina a ebullición, que se continúa durante 15 minutos. La temperatura de esta mezcla a ebullición es de 100 ° a 105°. Luego se lleva el balón cuidadosa-

mente a un baño de agua fría (si se agita la mezcla caliente puede originarse una ebullición violenta), se deja enfriar a la temperatura ambiente y se trasvasa a una ampolla de decantación. La capa toluénica se separa junto con la capa de emulsión orina-tolueno y la capa de orina se vuelve a extraer dos veces con porciones de 25 c.c. de tolueno. Los extractos y las emulsiones toluénicas combinadas se filtran por filtro de Buchner con aspiración suave y el residuo se lava cuidadosamente con pequeñas cantidades de tolueno. Si la filtración se realiza sin aspiración excesiva, la emulsión se rompe completamente. El filtrado se pasa a una pequeña ampolla de decantación, la capa de orina se desecha y el extracto toluénico se lava una vez con 50 c.c. de agua.

El tolueno se transfiere a un vaso de precipitación seco de 400 c.c., cuidando de no incluir gotitas de agua y el extracto se hace hervir sobre una plancha eléctrica caliente hasta que hayan de-

desaparecido las últimas trazas de agua. Se agregan 10 c.c. de solución de hidróxido de sodio al 2 % en alcohol metílico absoluto y se mantiene la ebullición hasta que se haya eliminado todo el alcohol y que la cantidad de tolueno se haya reducido a la mitad de su volumen original. Después de que el extracto se haya enfriado a la temperatura ambiente, se filtra con aspiración suave en un frasco de Erlenmeyer de 125 c.c. y el abundante precipitado gelatinoso se lava cuidadosamente con tres lavados de pequeñas cantidades de tolueno. El filtrado debe ser claro y estar libre de toda traza de color rosado o marrón; si así no ocurriera deberá repetirse el paso previo. El filtrado claro, amarillo-verdoso pálido, se lleva a sequedad en una plancha eléctrica caliente, debiéndose arrastrar cuidadosamente las últimas trazas de tolueno con una corriente de aire para evitar el sobrecalentamiento del residuo.

Se agregan 10 c.c. de alcohol etílico al 95 % y el residuo se

-111-

disuelve completamente por calentamiento. Continuando el calentamiento se agregan lentamente 40 c.c. de solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 N. El frasco tapado se deja a la temperatura ambiente hasta que se enfríe y entonces se coloca en la nevera durante toda la noche.

El precipitado formado se recoge por filtración, se lava con agua y se disuelve en 10 c.c. de alcohol, precipitándose luego por segunda vez en la misma forma, utilizando 40 c.c. de agua destilada en lugar del hidróxido de sodio.

El pregnandiol obtenido debe ser incoloro y completamente cristalino y si así no fuera debe efectuarse una ulterior precipitación, de alcohol acuoso. La sustancia purificada se recoge por filtración, se trasvasa por medio de alcohol etílico a un recipiente tarado, se seca en una estufa a 90° y se pesa.

Se toma el punto de fusión de cada muestra recuperada. Si está

por debajo de 220° se determina el punto de fusión mixto con una muestra pura de pregnandiol. Cuando el material recuperado es pregnandiol casi puro, su punto de fusión aumenta cuando se mezcla con una muestra tipo. La determinación se considera satisfactoria si no hay descenso del punto de fusión mixto.

Para calcular la excreción diaria se aplica la fórmula:

$$\text{mg. por día} = \frac{\text{volumen de orina en 24 h.}}{\text{volumen de orina usado}} \times \text{mg. de pregnandiol hallados} \times 1,47.$$

El factor 1,47 se utiliza teniendo en cuenta las pérdidas halladas en las recuperaciones.

Citología vaginal.— Hemos aplicado el método de PAPANICOLAOU como test de la función ovárica.

Para la recogida del contenido vaginal, usamos una simple varita de vidrio aplana en un extremo. Las preparaciones se hacen por

extensión de la secreción de los fondos de saco vaginales y se sumergen inmediatamente en un fijador constituido por partes iguales de alcohol a 95° y de éter. El frotis debe fijarse mojado, sin lo cual las células corren el riesgo de alterarse y sus afinidades tinctoriales pueden ser modificadas, así pues es importantísimo evitar la desecación.

La fijación durará de 30 minutos a 8 días.

Es indispensable no hacer frotis muy espesos, sin lo cual el examen microscópico se hará mucho más difícil (VOKAER).

Una vez fijado el material se procede a su coloración:

- 1.- Enjuagar el frotis en alcohol a 90 grados;
- 2.- Enjuagar el frotis en alcohol a 70 grados;
- 3.- Enjuagar el frotis en agua destilada;
- 4.- Colorear 7 minutos en hematoxilina de Harris;
- 5.- Enjuagar en agua destilada;



- 6.- Diferenciar en una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 0,5 %;
- 7.- Enjuagar en agua corriente;
- 8.- Azulcar en una disolución saturada de carbonato de litina;
- 9.- Enjuagar en agua destilada;
- 10.- Enjuagar en alcohol a 70°;
- 11.- Enjuagar en alcohol a 95°;
- 12.- Colorear durante un minuto y medio en GG 8 (0,080 gr. de ácido fosfotúngstico por 400 c.c. de disolución alcohólica de naranja G a 0,5 %).
- 13.- Enjuagar 8 veces, cada vez en tres baños de alcohol a 95°;
- 14.- Colorear durante dos minutos en KA 38 (disolución alcohólica a 0,5% de verde lux: 45 c.c.; disolución alcohólica a 0,5% de pardo Bismarck: 10 c.c.; disolución alcohólica al 0,5 % de eosina: 45 c.c.; ácido fosfotúngstico Merck: 20 mgr.);

carbonato de litina en disolución acuosa saturada; 1 gota);

15.- Enjuagar 8 veces en dos baños sucesivos de alcohol a 95°;

16.- Enjuagar en alcohol absoluto;

17.- Enjuagar en dos baños sucesivos de xilol o teluol;

18.- Montaje en bálsamo de Canadá con el cubreobjeto.

Las células acidófilas variarán del rojo al naranja. Las células basófilas variarán del verde al azul.

Las células que aparecen acidófilas son las células que han sufrido la cornificación. Las células que no han sufrido este proceso de cornificación aparecerán basófilas.

Notemos también que células no cornificadas pueden volverse acidófilas por penetración de moco o de plasma, ésta es la razón que hace que los frotis secos sean malos.

Estas células están mezcladas de polinucleares, de linfocitos, de histiocitos que emigran a través de la pared vaginal. Los eritro-

citos y fibrina son constantes en el momento de la menstruación. Se encuentran también bacterias y eventualmente *Trichomonas vaginalis*, que pueden perturbar el estudio de los frotis. El moco es un elemento que varía muy ampliamente.

Para la clasificación de los tipos celulares epiteliales encontrados en el frotis vaginal tenemos en cuenta la clasificación de PAPANICOLAOU, que distingue tres grupos: células del tipo parabasal; células del tipo intermedio; y células del tipo superficial.

I.- Las células del tipo parabasal o basal externa pueden ser subdivididas en dos categorías :

a). Tipo atrófico.- Las células provienen, en este caso, de un epitelio vaginal atrófico, tal como se encuentra en la menopausia y en la amenorrea primaria o en la prepubertad. Aparecen aisladas o en pequeños grupos. Son de talla media, redondas u ovales, de citoplasma normalmente basófilo, conteniendo a veces una vacuola muy pe-

queña. El núcleo central es grande. No contienen o contienen poco glucógeno.

b). Tipo hipertrófico o glicogénico.- Estas células se derivan principalmente del epitelio del ectocérvix. Su presencia indica más bien un estado hipertrófico que atrófico. Están caracterizadas por la presencia de grandes vacuolas, que a menudo ocupan el centro de la célula, empujando el citoplasma hacia la perifería. Las vacuolas contienen normalmente glicógeno, que puede ser demostrado por tinción especial.

El tamaño de estas células varía en gran manera, pero raramente son grandes. Su núcleo es redondo u oval y puede estar situado en el centro o ser empujado hacia la perifería. Los núcleos situados en la perifería, son usualmente aplanados; algunas veces excavados. La mayor parte de las células son basófilas, siendo las acidófilas más bien raras. Las células parabasal "postpartum" son del mismo tipo,

pero muestran una gran variedad en el tamaño y en la forma, con núcleo algo grande, vacuolización extensa y una tendencia a juntarse en grupos densos.

II.- Las células del tipo intermedio o zona navicular, son aplanadas aunque no tanto como las células de las capas más superficiales. Cuando se presentan sobre un lado aparecen de forma fusiforme (navicular) pero cuando se presentan planas se asemejan a las células escamosas superficiales, aunque difieren de las últimas por su tamaño pequeño y su núcleo relativamente grande. Estas células igual que las parabasales del tipo hipertrófico están usualmente cargadas con glicógeno. Tienen también muchas vacuolas o una central grande que causa el desplazamiento del citoplasma, empujando el núcleo a menudo aplanado y excavado hacia la periferia de la célula. Las células naviculares llegan a ser muy numerosas durante el embarazo, como una consecuencia del aumento en el desenvolvemento de

la zona intermedia y el marcado aumento en la producción glicogénica. Las células naviculares del embarazo tienen un núcleo grande y una membrana más gruesa que la correspondiente a las células normales.

III.- Las células del tipo superficial son, como norma, las más numerosas de todos los tipos celulares encontrados en el frotis vaginal. Son más grandes y más aplanadas que las células que provienen de las capas más profundas. Cuando se presentan planas, sus bordes aparecen ser irregulares. Muchos son ondulados o doblados. Cuando se presentan sobre un lado, parecen estrechas y elípticas. Algunas de las células son basófilas, otras, particularmente las que sufren la cornificación, son acidófilas.

La cornificación incompleta de esta zona superficial da razón del hecho de que ambas células basófilas y acidófilas están presentes en todo momento en el fluido vaginal. Las células acidófilas

tienen usualmente un núcleo pequeño y picnótico. En general los núcleos de todas las células superficiales son relativamente pequeños, contraídos o picnóticos. Su tamaño original es a menudo indicado por la persistencia de una vacuola perinuclear. En algunas células el núcleo palideciendo llega a ser indistinto. En muchas células se ven gránulos citoplasmáticos irregulares, algunos teñidos como la cromatina, siendo otros acidófilos. En el ciclo normal ambos tipos son más visibles alrededor del pico de la fase folicular, las acidófilas llegan a ser más importantes alrededor del momento de la ovulación.

El número relativo y la distribución de los varios tipos celulares muestra distintas variaciones cíclicas.

Al comienzo de la fase folicular del ciclo, se encuentran tantas células basófilas como acidófilas; sin embargo, predominan las primeras. Hacia el día 7 del ciclo, en el frotis, pueden estar pre-

ses leucocitos en número bastante considerable. Las células vaginales son del tipo superficial o intermediario y de predominio basófilo, con grandes núcleos vesiculares, se presentan a menudo en grupos. Las células acidófilas son bastante raras, más o menos el 5 ó 12 por ciento. Las células superficiales alcanzan aproximadamente el 35 % de los elementos. (PUNDEL). Pudiendo contener moco en cantidad variable.

Hacia el momento de la ruptura del folículo, aumenta el número de las células acidófilas que además se hacen más aparentes. No obstante, la proporción entre las células acidófilas y basófilas es variable. Las células superficiales son mayores y más aplanadas, tiñéndose más intensamente. Los núcleos son pequeños y picnóticos. En el día 14 del ciclo, el frotis toma un aspecto característico compuesto exclusivamente de células grandes, planas, aisladas, predominancia acidófila, 50 á 70 %, con células superficiales en la propor-



ción de 70 a 90 %. (PUNDEL). Los leucocitos se vuelven muy raros o incluso desaparecen totalmente (Fase leucopénica de PAPANICOLAOU). Este cambio del frotis puede instalarse rápidamente, en 24 horas y no dura en general más que 48 horas.

En la segunda mitad del ciclo, la acción del cuerpo amarillo se traduce en la presencia de aglomeraciones celulares que tienen el aspecto de un racimo. Las células sufren alteraciones en parte regresivas. Frecuentemente tienen una forma elíptica o alargada, con bordes ondulados y doblados. Granulación parcialmente acidófila. Las células acidófilas son usualmente numerosas en el principio pero gradualmente ceden la mayoría a las células basófilas. Los núcleos permanecen predominantemente pequeños y pionóticos. Las células naviculares están presentes, pero sus bordes como los bordes de las otras células, no son muy definidos. Hacia el día 21 del ciclo, el porcentaje medio es de un 12 % para las células acidófilas y de un 35 % pa-

ra las células superficiales (PUNDEL). Los leucocitos polinucleares están presentes, más en número poco abundante.

Durante la fase premenstrual, la coloración de las células acidófilas es menos intensa mientras que el número de células basófilas aumentan nuevamente y las granulaciones del protoplasma desaparecen. Los núcleos pueden aumentar de tamaño.

Durante la fase menstrual hay una alta descomposición celular con células basófilas que predominan sobre las células acidófilas. La confluencia de células en grupos más densos e irregulares es pronunciada. El moco es abundante. Los leucocitos son usualmente muy abundantes y tienden a congregarse en grupos. Los eritrocitos son más numerosos alrededor del segundo o tercer día.

#### CONSIDERACIONES SOBRE LA FORMA EN QUE HAN SIDO REALIZADAS LAS INVESTIGACIONES

En todos los casos se ha investigado el grado de pureza vaginal

(HEURLIN), para eliminar los procesos infecciosos genitales que podían dar una pseudocornificación del frotis. También se ha investigado la albúmina y la glucosa en la orina, siendo negativas, en todas las enfermas estudiadas.

Ninguna de las pacientes tenía evidencia clínica de proceso patológico o lesión del aparato genital, como asimismo de enfermedad renal. Además, las mujeres con esterilidad femenina, se incluían después de descartar las distintas causas de origen orgánico. Por otra parte, se recomendaba a las enfermas no someter a la vagina a ningún frote mecánico, por lo menos 48 horas antes, del día señalado para el frotis vaginal.

En las pacientes con ciclo menstrual, los dosajes han sido hechos los días 7, 14 y 21 del ciclo, para los estrógenos en sangre y en orina; habiéndose utilizado además, la orina del día 14 y la del 21 para la determinación de las gonadotropinas y el pregnandiol, res-

pectivamente. Se ha efectuado el frotis vaginal únicamente en los días en que se realizaba la valoración de hormonas.

En los casos de amenorrea o con meno-metrorragias, las desificaciones se han hecho en un sólo día para todas las hormonas; en el último caso, se ha procurado, en lo posible, fuese hacia el día 21 del ciclo irregular. El estudio del frotis vaginal se ha efectuado en mismo día.

Dosages hormonales.- Para poder comparar los resultados obtenidos con los dosages hormonales en sangre y en orina, hemos establecido las cifras normales, teniendo en cuenta los estudios que desde 1944 han realizado CUSI y HERNANDEZ, con los que colaboramos desde 1946, y nuestros trabajos sobre la esterilidad. Son muchas las observaciones practicadas, pues en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo se emplean sistemáticamente las desificaciones hormonales en el estudio de las pacientes con trastornos funcionales.

Las cifras que fijamos como normales, son las siguientes:

Estrógenos: 1° En sangre.- El día 7 del ciclo, tipo I y II de FLUHMANN; el día 14 del ciclo, tipo II y I-II de FLUHMANN; y el día 21 del ciclo, tipo III y II-III de FLUHMANN.

2°. En orina.- El día 7 del ciclo, 10-15 unidades rata (U.R.) por 24 horas, o su equivalencia 50-75 unidades ratón (u.r.); el día 14 del ciclo, 20-25 U.R. por 24 horas, o su equivalencia 100-125 u.r., y el día 21 del ciclo, 30-40 U.R. por 24 horas, o su equivalencia, 150-200 u.r.

Gonadotropinas: El día 14 del ciclo, menos de 20 u.r. por litro de orina, frecuentemente menos de 10 u.r.

Pregnandiol: El día 21 del ciclo, de 5 a 8 mgrs. de pregnandiol libre total eliminado en 24 horas. (Método de ASTWOOD-JONES).

Citología vaginal.- En el estudio de la citología vaginal, hemos procedido a determinar el porcentaje de los distintos tipos sobre

*Las microfotografías en el ejemplar n° 1*

**Microfotografía 7**

**Microfotografía 8**

200 células epiteliales, encontradas en el frotis vaginal. El porcentaje de células acidófilas, nos ha dado el índice de cornificación (I.C.); y el de células superficiales con núcleo picnótico, el índice picnótico (I.P.).

Para la clasificación de los frotis vaginales según el grado de actividad estrogénica, distinguimos cuatro tipos (SALMON y FRANK; PAPANICOLAOU y SHORR; STRECHT RIBEIRO; ALLENDE y ORIAS);

I.- Frotis atrófico: Indica ausencia de estrógenos. Falta las células cornificadas; raras células superficiales; algunas células intermedias; predominio de células basales; abundancia de leucocitos, de bacterias y de moco (microfotografía 7). Según el número de células basales, distinguiremos: leve (entre 1 y 15%); moderado (entre 15 y 40%) y avanzado (entre 40 y 100%).

II.- Frotis hipotrófico: Indica escasez de estrógenos. Cornificación escasa, de 1 a 24 %; células superficiales, de 20 a 44%;

Las microfotografías en el ejemplar n.º 1

**Microfotografía 9**



predominio de células intermedias; raras células basales externas; leucocitos y bacterias (microfotografía 8).

III.- Frotis eutrófico : Corresponde a buena cantidad de estrógenos. Cornificación de 25 a 70%. Presencia casi exclusiva de células superficiales, de 45 a 90%, la mayor parte con núcleo picnótico (microfotografía 9).

IV.- Frotis hipertrófico : Indica exceso de estrógenos. Cornificación, superior al 70%; células superficiales, superior al 87%. Predominan las células superficiales que aparecen grandes, planas, con contornos netos y aisladas.

Respecto a la acción de la progesterona, el criterio citológico de esta acción viene representado por el

Frotis Luteínico: Cornificación de 10 a 20%; células superficiales, de 30 a 40%; predominio de células intermedias, frecuentemente del tipo navicular; células en su mayoría con bordes doblados

y protoplasma plegado; presencia de agrupaciones celulares, leucocitos. Es característico, comparándolo con un frotis de la fase folicular, la disminución de los índices de piemosis y de cornificación, a pesar de la presencia de una cantidad importante de estrógenos en sangre. (PUNDEL).

Diagnóstico hormonal y clasificación de las pacientes.- Los dosajes hormonales realizados, nos han permitido establecer el diagnóstico hormonal de las enfermas. En los casos en que se ha practicado la triple valoración de estrógenos, hemos considerado primordial, desde el punto de vista de diagnóstico, la observación del día 21 del ciclo en sangre.

Al hacer la clasificación de las pacientes según el estado de la función ovárica, las hemos separado en dos grupos : I.- Enfermas con síndromes de insuficiencia estrogénica o hipoestronismo; y II.- Enfermas con síndromes de exceso estrogénico, o bien de persisten-

cia de la fase folioular, de valor normal o en los límites de la normalidad, pero con falta del cuerpo amarillo, que consideraremos como hiperestronismo. Distinguiendo : 1° Hiperestronismo sin alteración del ritmo del ovario; y 2° Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico y desaparición del cuerpo amarillo. (BOTELLA LLUSIA).

Con relación a los síndromes del cuerpo amarillo, los casos estudiados con alteración de esta función al estar asociados con trastornos de la secreción folioular, son expuestos juntamente.

- - - - -

A. Pivrottegi

HISTORIAS CLINICAS

Historia n° 1.- C.F.B., de 19 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 16 años, 7/29-30 abundantes con coágulos. Última menstruación hace 12 días. Desde hace 3 años dismenorrea intensa; 5/31 normal. Desde hace tiempo cefalalgia frontal. Sofocos. Meteorismo. No ha variado de peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,44 m. Peso 40,400 Kg.

Exploración : Hipoplasia mamaria. Vulva poco pigmentada. (Tacto rectal) Utero ligeramente hipoplásico en buena posición, móvil. Anexos normales.

Dosajes hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo O-I de FLUHMAN; estrógenos en orina, menos de 10 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMAN;

-132-

estrógenos en orina, 125 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMAN; estrógenos en orina, 200 u.r. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1,5 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoluteinismo. Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : Células cornificadas, 3%; células superficiales, 30%; células intermedias abundantes; alguna célula basal externa; bastantes leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : Células cornificadas, 12%; células superficiales, 40%; células intermedias con bordes doblados y ligera agrupación celular; presencia de leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 80%; células superficiales, 73%; las células superficiales aparecen aplanadas y aisladas, escasas células intermedias; han disminuido las

leucocitos. Conclusión : Frotis eutrófico sin acción luteínica.

Historia n° 2. - M.P.L., de 23 años, soltera. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 13 años, 3-4/20-40 escasa. Dismenorrea. Última menstruación hace 16 días. Desde la menarquía, dismenorrea. Ha sufrido períodos de amenorrea de 3 a 5 meses de duración. Dolor en bajo vientre con intermitencias. Sofocaciones. Escalofríos. Nerviosismo. Manos cianóticas y sudorosas. Astenia. Estreñimiento espasmódico. Ha engordado.

Constitución, tipo hipoplásico. Talla 1,48 m. Peso 45,200 Kg.

Exploración : Hipoplasia mamaria. Distribución pilosa pubiana normal. Genitales externos normales. (Tacto rectal) Utero hipoplásico, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales: Día 7 del ciclo: estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMAN; estrógenos en orina, menos de 15 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo: estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMAN; estrógenos en orina, 50 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 10 u.r.

por litro de orina. Día 21 del ciclo ; estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 80 u.r. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 2 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo con hipoluteinismo.

Citología vaginal: Día 7 del ciclo : células cornificadas, 0; células superficiales, 20% ; abundantes células intermedias; alguna célula basal externa; leucocitos. Conclusión : Frotis atrófico leve. Día 14 del ciclo ; células cornificadas, 15%; células superficiales, 35%; persiste el predominio de células intermedias; presencia de leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : Células cornificadas 20%; células superficiales, 45%; células intermedias; algunas células aparecen con bordes doblados y agrupadas. Conclusión : Frotis hipotrófico, sin acción luteínica.

Historia nº 3.- H.G.R., de 16 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 14 años, 3/28 escasa.

Dismenorrea. Última menstruación hace 2 meses. Consulta por amenorreas frecuentes de 2 a 3 meses de duración; durante las cuales sufre epistaxis que corresponden a los días de la menstruación. Mareos. Sofocos. Poca memoria. Estreñimiento atónico. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo infantil o hipoplásico. Talla 1,48 m. Peso, 54,100 Kg.

Exploración : Mamas desarrolladas. Genitales externos poco desarrollados. (Tacto rectal) Utero hipoplásico, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales : estrógenos en sangre, tipo II de FLUEMANN; estrógenos en orina, 100 u.r. por 24 horas ; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1,9 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestrenismo con hipeluteinismo.



Citología vaginal : células cornificadas, 5%; células superficiales, planas y aisladas, 35%; predominio de células intermedias, con bordes doblados y tendencia a la agrupación; Algunas células basales externas; presencia de leucocitos y bacterias. Conclusión : Frotis hipotrófico.

Historia nº 4.- D.R.D., de 40 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 16 años, 4-5/30 normal. Dismenorrea. Relaciones sexuales a los 26 años; un embarazo con un aborto, afebril, hace 13 años. Última menstruación hace 2 meses.

Desde hace 2 años períodos de amenorrea. Nerviosismo. Sofocos. Leucorrea.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,63 m. Peso 50 Kg.

Exploración : Mamas pequeñas. Vagina ligeramente estrecha. Utero tamaño, posición y movilidad normal. Parametrios libres.

Dosages hormonales : Estrógenos, en sangre, tipo II-III de

FLUEMANN; estrógenos en orina, 100 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoluteinismo. Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico.

Citología vaginal : células cornificadas, 40% ; predominio de células superficiales aplanadas y aisladas, 76%; células intermedias; leucocitos y bacterias. Conclusión : Frotis eutrófico.

Historia nº 5. - C.E.F., de 20 años, soltera. Antecedentes familiares sin interés. Apendicectomía a los 15 años. Menarquía a los 16 años, 1-2/15-38 escasa. Dismenorrea. Mastalgia premenstrual. Amigdalectomía a los 18 años. Última menstruación hace 18 días.

Desde hace un año ha sufrido tres veces amenorrea transitoria de 1 mes de duración. Lipotimias por la mañana, generalmente en ayunas. Pirosis. Estreñimiento atónico. Cefalalgia. Poca memoria.

Friolera. Sudor de manos. Leucorrea discreta. Ligera pérdida de peso.

Constitución, tipo hipoplásico. Talla 1,48 m. Peso 44 Kg.

Exploración : Mamas poco desarrolladas. Monte de Venus normal, tipo femenino. Vulva normal. (Tacto rectal) Utero hipoplásico en ante flexión, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo ; estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMANH; estrógenos en orina, menos de 15 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMANH; estrógenos en orina, menos de 25 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 30 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMANH; estrógenos en orina, 100 u.r. por 24 horas; pregnandi ol libre total eliminado en 24 horas, 1 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipeoestronismo primitivo con hiperfunción hipofisaria.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 3%; células superficiales, 37%; predominan las células intermedias, que aparecen agrupadas; se observan células basales externas; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo; células cornificadas, 10%; células superficiales, 40%; continua el predominio de células intermedias. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 15%; células superficiales, 45%; células intermedias con ligera agrupación; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico sin acción luteínica.

Historia nº 6.- L.G.C., de 35 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 14 años, 6/28 normal. Dismenorrea. Relaciones sexuales a los 29 años. Ningún embarazo. Última menstruación hace 20 días. Consulta por haber padecido amenorreas de 2 meses a 1 año de duración. Cefalalgia frontal. Nerviosismo. Estreñimiento atónico. Ha engordado.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,66 m. Peso 64,600 Kg.

Exploración : Mamas normales. Monte de Venus ralo. Vulva desarrollo normal. Vagina estrecha. Utero hipoplásico en anteflexión, móvil. Parametrios libres.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMANN; estrógenos en orina, menos de 10 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0-I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 20 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 50 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 50 u.r. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1,3 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo e hipoluteinismo, con hiperfunción hipofisaria.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 0; células superficiales, 25%; predominio de células intermedias; pre-

sencia de células basales externas; leucocitos y bacterias; Conclusión : Frotis atrófico leve. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 15%; células superficiales 40%; ligero predominio de células intermedias; presencia de leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 20%; células superficiales, 42%; células intermedias; abundantes leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico sin acción luteínica.

Historia n° 7.- E.B.C., de 22 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 13 años, 4/30 normal. Apendicectomía a los 15 años. Última menstruación hace 5 días. Desde hace 1 año 2-3/27-33 escasa. Dismenorrea. Sofocaciones. Escalofríos. Parestesias. Nerviosismo. Sudor y temblor de manos. Ligera pérdida de peso.

Constitución, tipo normal. Talla 1,60 m. Peso 65,800 Kg.

Exploración : Mamas normales. Monte de Venus normal. (Tacto

rectal) Utero hipoplásico en buena posición, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo O-I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 15 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo; estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 50 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 180 u.r. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 2,9 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo con hipoluteinismo, secundario a un probable agotamiento hipofisario.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 3%; células superficiales, 25%; células intermedias abundantes; abundantes leucocitos; bacterias. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo: células cornificadas 24%; células superficiales, 45%; pre-

dominio moderado de células intermedias; presencia de leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : Células cornificadas, 30%; células superficiales, 40%; predominio de células intermedias; aparecen algunas células con bordes doblados y tendencia a la agrupación; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico con acción luteínica insuficiente.

Historia n° 8.— M.P.R., de 30 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 16 años, 3-4/40-45 escasa. Última menstruación hace dos meses. Acude a la consulta, por amenorreas frecuentes. Mareos. Manos cianóticas y sudorosas. Estrémimiento atónico. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo hipoplásico. Talla 1,50 m. Peso 43 Kg.

Exploración : Hipoplasia mamaria. (Tacto rectal). Utero tamaño normal, en ante flexión acentuada, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales : Estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMANN;



estrógenos en orina, 50 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 30 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 0,8 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo primitivo con hiperfunción hipofisaria reaccional.

Citología vaginal : células cornificadas escasas, 10%; células superficiales, 41%; predominio de células intermedias que aparecen agrupadas; presencia de células basales externas; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico.

Historia n° 9.- A.C.M., de 17 años, soltera. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 15 años, 1/25 escasa. Última menstruación hace 5 días. Desde la menarquía oligo-hipomenorrea. Poca memoria. Friolera. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo infantil. Talla 1,53 m. Peso 46,300 Kg.

Exploración : Tacto rectal. Utero hipoplásico en anteflexión,

móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMANN; estrógenos en orina, menos de 10 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0-I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 10 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 20 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0-I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 20 u.r. por 24 horas, pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, negativo.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo primitivo con hiperfunción hipofisaria reaccional.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : Células cornificadas, 0; células superficiales, 25%; predominio de células intermedias; aparece agrupamiento celular; alguna célula basal externa; leucocitos. Conclusión : Frotis atrófico leve. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 10%; células superficiales, 35%; continua el predominio

de las células intermedias; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 15%; células superficiales, 40%; células intermedias; leucocitos. Conclusión: Frotis hipotrófico sin acción luteínica.

Historia nº 10.- T.S.B., de 38 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 13 años, 4-5/30 normal. Última menstruación hace 11 días. Desde hace 2 años, 8-10/15-22 abundante. Dismenorrea. Cefalalgia frontal. Nerviosismo. Meteorismo. Leucorrea. Ha perdido peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,65 m. Peso 58,100 Kg.

Exploración : Tacto rectal. Utero tamaño, posición y movilidad normal. Anexos normales.

Dosages hormonales : Estrógenos en sangre, tipo II-III de FLUH-MANN; estrógenos en orina, 100 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, 20 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24

horas, negativo.

Diagnóstico hormonal : Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico y falta del cuerpo amarillo.

Citología vaginal : células cornificadas, 45%; células superficiales, 70%; que aparecen aplanadas y aisladas con predominio nudo; escasas células intermedias, algunas con bordes doblados. Conclusión : Frotis eutrófico.

Historia nº 11. - T.S.M., de 34 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 12 años. 1-2/33-35 escasa (1 paño). Pleuresía a los 19 años. Relaciones sexuales a los 30 años, desde entonces menstruación 1/33-35 escasa (1 paño). Ningún embarazo. Última menstruación hace 17 días. Acude a la consulta por su esterilidad. Oligo-hipomenorrea. Tristeza y llanto durante la menstruación. Sofocaciones. Cefalalgia. Estreñimiento espasmodico. Leucorrea. Ha engordado 25 Kg. desde relaciones sexuales.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,52 m. Peso 82,400 Kg.

Exploración : Obesidad hipófisogenital. Monte de Venus ralo. Genitales externos normales. Utero hipoplásico, posición normal, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo; estrógenos en sangre, tipo II-III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 240 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 250 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 200 u.r. por 24 horas; pregnandiól libre total eliminado en 24 horas, 2 mg.

Diagnóstico hormonal : Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico e hipoluteinismo.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 55%; células superficiales, 30% ; aparecen planas, de contornos ne-

tos y aisladas; escasas células intermedias. Conclusión : Frotis eutrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 72%; células superficiales, 90%, planas y aisladas; algunas células intermedias. Conclusión : Frotis hipertrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 80%; células superficiales, 80%, persisten planas y aisladas; escasas células intermedias. Conclusión : Frotis eutrófico sin acción luteínica.

Historia n° 12.— M.H.F., de 25 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 13 años, 6/15-30-45 normal. Dismenorrea. Hipertiroidismo (metabolismo basal, + 23%). Relaciones sexuales a los 22 años, desde entonces menstruación 3/15-30-40 escasa. Dismenorrea. Ningún embarazo. Última menstruación hace 5 días. Acude a la consulta por su esterilidad. Cefalalgia frontal. Nerviosismo. Meteorismo. Hemorroides. Estreñimiento atónico. Várices. No ha variado de peso.

Constitución, tipo asténico. Talla, 1,59 m. Peso 50 Kg.

Exploración : Mamas pequeñas. Escaso vello sexual. Genitales externos poco desarrollados. Utero hipoplásico en anteflexión, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMANN; estrógenos en orina, menos de 50 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 200 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 100 u.r. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 2,5 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo con hipoluteinismo,

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 3%; células superficiales, 30%; agrupación celular con predominio de células intermedias; alguna célula basal externa; leucocitos. Conclusión:

-159-

sión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 40%; células superficiales, 60% ; células intermedias. Conclusión: Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 21%; células superficiales, 50%; algunas células aparecen con bordes doblados y moderada tendencia a agruparse. Conclusión: Frotis hipotrófico con acción luteínica insuficiente.

Historia nº 13.- A.O.G., de 34 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Hija única. Paratífus a los 7 años. Menarquía a los 13 años, 8/28-30 abundante. Dismenorrea. Mastalgia premenstrual. Relaciones sexuales a los 30 años. Ningún embarazo. Última menstruación hace 15 días. Consulta por esterilidad. Desde relaciones sexuales flujo marrón intermenstrual que dura de 4-6 días. Menorragias. Sacralgia. Parestesias. Estreñimiento atónico. No ha variado de peso.

Constitución, tipo pícnico. Talla 1,62 m. Peso 76,200 Kg.



Exploración : Moderada obesidad hipercortical. Hipertricosis. Utero tamaño, posición y movilidad normal. Anexos normales. Paramétricos libres.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMAN; estrógenos en orina, 225 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II-III de FLUHMAN; estrógenos en orina, 200 u.r. por 24 horas; gonadotropinas menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMAN; estrógenos en orina, 300 u.r. por 24 horas; pregnandiól libre total eliminado en 24 horas, 2 mg.

Diagnóstico hormonal : Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico e hipoluteinismo.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 45%; células superficiales, 70%; escasas células intermedias; leucocitos. Conclusión: Frotis eutróficos. Día 14 del ciclo : células cornifica-

das, 60%; células superficiales, 85%, aparecen grandes, planas, con contornos netos y aisladas; algunas células intermedias. Conclusión: Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 50%; células superficiales, 70%; escasas células intermedias, con bordes doblados y moderada tendencia a la agrupación. Conclusión: Frotis eutrófico, sin acción luteínica.

Historia n° 14.- T.A.M., de 34 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Amigdalectomía a los 7 años. Menarquía a los 13 años, 3/28 escasa. Relaciones sexuales a los 26 años. Ningún embarazo. Última menstruación hace 21 días. Consulta por su esterilidad. Nerviosismo. Cefalalgia frontal. Sofocaciones. Poca memoria. Estreñimiento atónico. Leucorrea. No ha variado de peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,63 m. Peso 61,100 Kg.

Exploración: Mamas normales. Utero hipoplásico en ante flexión, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 100 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo: estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 200 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u. r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 250 u.r. por 24 horas; pregnandirol libre total eliminado en 24 horas, 4,9 mg.

Diagnóstico hormonal : Ligero hiperestronismo sin alteración del ritmo del ovario.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo: células cornificadas, 17%; células superficiales, 40%; predominan las intermedias que, aparecen agrupadas; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas 75%; células superficiales 95%, aparecen, grandes, planas, con contornos netos y aisladas; algunas células intermedias. Conclusión : Frotis hipertrófico. Día 21 del ci-

de: células cornificadas, 15% ; células superficiales, 35%; predominio de células intermedias; las células con bordes ondulados y doblados, aparecen aglomeradas en grupos. Conclusión : Frotis luteínico.

Historia nº 15. - M.F.F., de 21 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 11 años, 3/30 escasa. Última menstruación hace 16 días. Desde hace 1 año 1-2/30 escasa. Tensión mamaria premenstrual. Sofocaciones. Escalofríos. Cefalalgia. Parestesias en las manos. Leucorrea. No ha variado de peso.

Constitución, tipo infantil. Talla 1,57 m. Peso 48,300 Kg.

Exploración; Mamas pequeñas. Vello pubiano escaso. (Tacto rectal) Utero hipoplásico en ante flexión, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUHMAN; estrógenos en orina, menos de 50 u.r. por 24 horas. Día 14 del ciclo: estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMAN; estró-

genos en orina, 180 u.r. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I-II de FLUHMAN; estrógenos en orina, 180 u.r. por 24 horas; pregnandiól libre total eliminado en 24 horas, negativo.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo con Hipoluteinismo por probable agotamiento hipofisario.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 1%; células superficiales, 32%; predominio de células intermedias; presencia de células basales externas; leucocitos y bacterias. Conclusión: Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 21%; células superficiales, 47%; aparecen aplanadas y aisladas; células intermedias escasas. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 24% ; células superficiales, 49%; células intermedias; leucocitos y bacterias. Conclusión: Frotis hipotrófico sin acción lútea.

Historia nº 16.- J.V.R., de 29 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 14 años, 7/30 abundante. Relaciones sexuales a los 27 años. 2 abortos de 2-3 meses, afebriles. Ultimo aborto hace 1 año. Ultima menstruación hace 16 días. Acude a la consulta por sus abortos. Cefalalgia frontal. Nerviosismo. Meteorismo. Estreñimiento atónico. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo astenico. Talla 1,57 m. Peso 62 Kg.

Exploración: Mamas normales. Vello pubiano y genitales externos normales. Utero ligeramente hipoplásico en anteflexión, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales: Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 20 U.R. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I-II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 35 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por

litro de orina. Día 21 del ciclo; estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMAN; estrógenos en orina, 40 U.R. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 2,7 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo con hipoluteinismo.

Citología vaginal: Día 7 del ciclo : células cornificadas, 5%; células superficiales, 30%; predominio de células intermedias; las células aparecen agrupadas; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas 30%; células superficiales, 60%; células intermedias. Conclusión: Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 21%; células superficiales 43%; predominio moderado de células intermedias; aparecen células con bordes doblados, presentando moderada agrupación celular; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico con acción luteínica insuficiente.

Historia n° 17.— A.L.M., de 28 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 15 años, 6-7/22-23 abundan-

te. Dismenorrea. Amigdalectomía hace 2 años. Apendicectomía hace 18 meses. Relaciones sexuales a los 26 años, desde entonces menstruación 6-7/32-41 abundante. Ningún embarazo. Última menstruación hace 11 días.

Acude a la consulta por su esterilidad. Con intermitencias, se presenta después de la menstruación escasa pérdida hemática por genitales, que dura 3-4 días. Sofocaciones. Escalofríos. Parestias. Nerviosismo. Cefalalgia frontal. Meteorismo. Ha engordado 12 Kg. desde relaciones sexuales.

Constitución, tipo písmico. Talla 1,55 m. Peso 67,100 Kg.

Exploración: Mamas desarrollo normal. Gran tensión de paredes abdominales. Monte de Venus ralo. Labios pequeños poco desarrollados. Vagina normal. Utero hipoplásico, en ante flexión, móvil. Paramétricos libres.

Desagot hormonal: Día 7 del ciclo: estrógenos en sangre, ti-



po I de FLUHMANH; estrógenos en orina, 5 U.R. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANH; estrógenos en orina, 30 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II-III de FLUHMANH; estrógenos en orina, 35 U.R. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1,9 mg.

Diagnóstico hormonal: Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico e hipoluteinismo.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 10%; células superficiales, 35%; predominio de células intermedias; agrupación celular; leucocitos. Conclusión: Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 50%; células superficiales, 75%; aparecen planas y aisladas; escasas células intermedias. Conclusión: Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 60%; células superficiales, 77%; las células aparecen planas, aisladas y

con bordes doblados; escasas células intermedias. Conclusión: Frotis eutrófico, sin acción luteínica.

Historia n° 18.— M.C.C. de 24 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 13 años. 3-4/27-28 escasa. Relaciones sexuales a los 22 años, desde entonces menstruación 4/32-34 normal. Ningún embarazo. Última menstruación hace 8 días.

Acude a la consulta por su esterilidad. Desde relaciones sexuales náuseas y vómitos alimenticios en el premenstruo. Meteorismo. Estreñimiento atónico. Escalofríos. Parestesias. Nerviosismo. Cefalalgia. Dispareunia. Ha engordado.

Constitución, tipo infantil. Talia 1,51 m. Peso 50,500 Kg.

Exploración : Mamas pequeñas. Monte de Venus y genitales externos normales. Utero ligeramente hipoplásico en ante flexión, m. vil. Anexos normales. Parametrias libres.

Dosages hormonales; Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, ti-

po I-II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 15 U.R. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 30 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 25 U.R. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 6 mg.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 10%; células superficiales, 30%; predominio de células intermedias; agrupación celular; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 45%; células superficiales, 70%; las células de contornos netos, aparecen planas y aisladas; escasas células intermedias. Conclusión : Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo: células cornificadas, 10%; células superficiales, 35%; las células aparecen alargadas con bordes ondulados y doblados; presencia

de grupos celulares; predominan las células intermedias de tipo navicular con bordes poco definidos; leucocitos. Conclusión ; Frotis luteínico.

Historia nº 19.— R.A.I., de 35 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 14 años. 5-8/20-25 normal. Relaciones sexuales hace 14 meses. Ningún embarazo. Última menstruación hace 10 meses. Consulta por amenorrea de 10 meses de duración. Cefalalgia. Nerviosismo. Sofocaciones. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo intersexual. Talla, 1,62 m. Peso 57,200 Kg.

Exploración : Hipoplasia mamaria. Monte de Venus ralo. Utero hipoplásico en anteflexión acentuada, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales: Estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUEMANN; estrógenos en orina, menos de 5 U.R. por 24 horas; gonadotropina, 60

u.r. por litro de orina, pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, negativo.

Diagnóstico hormonal: Hipoestronismo e hipoluteinismo, con hiperfunción hipofisaria.

Citología vaginal : células cornificadas, 0%; células superficiales, 15%; algunas células con bordes doblados; predominio de células intermedias; presencia de células basales externas; abundantes leucocitos; bacterias y moco. Conclusión : Frotis atrófico leve.

Historia n° 20.— M.P.S., de 39 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 18 años. 4-5/26 abundante. Relaciones sexuales a los 24 años. 2 embarazos con 1 parto y 1 aborto. El último embarazo hace 10 años con parto normal. Puerperios normales. Lactancia artificial. Última menstruación hace 21 días.

Desde hace 3 años 6/26 abundante con coágulos. Dismenorrea.

Dolor en bajo vientre y región sacra que aumenta con la menstruación. Cefalalgia frontal. Vértigo. Insomnio. Astenia. Parestias. Estreñimiento atónico. Leucorrea. No ha variado de peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,57 m. Peso 45,600 Kg.

Exploración : Utero aumentado de tamaño, en retroflexión, móvil. Anexos normales. Parametrios libres. Histerometría 8 cm.

Dosages hormonales : Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 5 U.R. por 24 horas. Día 14 del ciclo; estrógenos en sangre, tipo I-II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 20 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, 15 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo II-III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 25 U.R. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 2 mg.

Diagnóstico hormonal : Hiparestronismo con alteración del ritmo ovárico e hipoluteinismo.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 5%; células superficiales, 30%; moderada agrupación ; predominio de células intermedias; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 42%; células superficiales, 60%; células intermedias. Conclusión : Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo: células cornificadas, 73%; células superficiales, 90%, aparecen aisladas; algunas células intermedias con contornos poco netos, aparecen con bordes doblados. Conclusión : Frotis hipertrófico

Historia n° 21. - M.G.G., de 27 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 12 años, 6-7/26-27 abundante con coágulos. Relaciones sexuales a los 20 años, desde entonces menstruación 5/27-35 normal. Ningún embarazo. Última menstruación hace 21 días. Acude a la consulta por su esterilidad. Nerviosismo. Dispareunia. Leucorrea. Ha perdido 7 Kg. desde relaciones sexuales.

Constitución tipo infantil. Talla 1,50 m. Peso 48,100 Kg.

**Exploración :** Enferma delgada. Escaso desarrollo mamario. Abdomen flácido. Vagina estrechada en su tercio superior. Utero tamaño pequeño, en buena posición móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

**Dosages hormonales :** Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo 0 de FLUMANN; estrógenos en orina, menos de 10 U.R. por 24 horas. Día 14 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I de FLUMANN; estrógenos en orina, 15 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I-II de FLUMANN; estrógenos en orina, 25 U.R. por 24 horas, pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 2,1 mg.

**Diagnóstico hormonal:** Hipocoronismo con hipoluteinismo.

**Citología vaginal :** Día 7 del ciclo : células cornificadas, 0; células superficiales, 25%; predominio de células intermedias; agrupación celular; presencia de células externas; leucocitos. Conclusión:



sión; Frotis atrófico leve. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 20%; células superficiales, 44%; ligero predominio de células intermedias. Conclusión : Frotis hipotrófico. Día 21 del ciclo: células cornificadas, 23%; células superficiales, 45% células con bordes doblados y ligera agrupación celular; ligero predominio de células intermedias; leucocitos. Conclusión : Frotis hipotrófico con acción luteínica insuficiente.

Historia n° 22.— J.G.R., de 14 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 11 años, 8/15-30 abundante. Última menstruación hace 13 días. Acude a la consulta por polihipermenorrea y doble menstruación. Desde la última menstruación metrorragia con dolor en bajo vientre de tipo intermitente.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,55 m. Peso 45,300 Kg.

Exploración; Tacto rectal. Utero tamaño, posición y movilidad normal. Anexos normales.

-189-

Dosages hormonales: Estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 40 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1 mg.

Diagnóstico hormonal : Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico e hipoluteinismo.

Citología vaginal : células cornificadas, 75%; células superficiales, 95%; aparecen planas y aisladas; algunas células intermedias; detritus celulares; hematíes y leucocitos. Conclusión : Frotis hipertrófico.

Historia n° 23.- D.G.R., de 14 años, soltera. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 13 años, 4-5/27-28 normal. Dismenorrea. Última menstruación hace 15 días. Desde hace 4 meses, 8-10-15/26-27 abundante. Dismenorrea. Sefceas. Cefalalgia frontal. Nerviosismo. Astenia. Desde hace 15 días metrorragia. Ha perdido

peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,59 m. Peso 47,100 Kg.

Exploración: Hipoplasia mamaria. (Tacto rectal). Utero tamaño normal, en anteflexión, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales: Estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMAN; estrógenos en orina, 35 U.R. por 24 horas; gonadotropinas menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, negativo.

Diagnóstico hormonal : Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico y ausencia de cuerpo amarillo.

Citología vaginal : Células cornificadas, 73% células superficiales, 91%; aparecen aplanadas y aisladas; escasas intermedias; detritus celulares; hematíes y leucocitos. Conclusión: Proctis hipertrófico.

Historia nº 24.- M.M.M., de 27 años, casada. Antecedentes fami-

liares sin interés. Menarquía a los 11 años, 4-5-/28-30 normal. Apendicectomía a los 21 años. Asma. Urticaria. Relaciones sexuales a los 23 años, desde entonces, 4-5/40-45-60 escasa. Ningún embarazo. Última menstruación hace 17 días.

Desde la última menstruación metrorragia ligera que persiste. Escalofríos. Parestesias. Nerviosismo. Poca memoria. Ha engordado.

Constitución, tipo pícnico. Talla, 1,51 m. Peso 59,400 Kg.

Exploración: Enferma morena. Mamas desarrolladas. Distribución pilosa abundante. Genitales externos normales. Utero hipeplásico en buena posición, móvil. Ovarios grandes y palpables, no dolorosos y móviles. Parametrios libres.

Dosages hormonales: Día 21 del supuesto ciclo : estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMAN; estrógenos en orina, 40 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 0,5 mg. (negativo).

Diagnóstico hormonal: Hipoluteinismo. Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico.

Citología vaginal : Día 21 del supuesto ciclo : células cornificadas, 80%; células superficiales, 97%; escasas células intermedias; bastantes leucocitos y hematíes; detritus celulares y moco.

Conclusión : Frotis hipertrófico.

Historia nº 35.- A.G.G., de 34 años, casada. Antecedentes familiares sin importancia. Tifoidea de niña. Menarquía a los 13 años. 7/30 escasa (1 paño). Relaciones sexuales a los 23 años. Ningún embarazo. Última menstruación hace 9 meses. Acude a la consulta por amenorrea de 9 meses de duración. A temporadas sufre amenorreas de 4-5 meses. Cefalalgia frontal. Parestesias. Palpitaciones. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo hipoplásico. Talla 1,52 m. Peso 63 Kg.

Exploración : Mamas pequeñas. Genitales externos poco desarre-

llados y poco pigmentados. Utero ligeramente hipoplásico, en ante-  
flexión, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales : Estrógenos en sangre, tipo 0-I de FLUHMAN;  
estrógenos en orina, 5 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, 20 u.r. por  
litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 0,4  
mg. (negativo).

Diagnóstico hormonal: Hipoestronismo primitivo.

Citología vaginal : Células cornificadas, 5%; células superficia-  
les, 35%; predominio de células intermedias; presencia de células  
basales externas; leucocitos y bacterias. Conclusión: Frotis hipo-  
trófico.

Historia n° 26.— M. J. G., de 40 años, viuda. Antecedentes fa-  
miliares sin interés. Menarquía a los 14 años, 4-5/30 escasa. Re-  
laciones sexuales a los 22 años. 5 embarazos, 3 partos, 2 abortos.  
Ultimo hace 10 años (parto). Puerperios normales. Lactancia arti-

ficial. Última menstruación normal hace 2 años.

Desde hace 2 años, metrorragias de 15 a 30 días de duración, alternadas con períodos de amenorrea. La última pérdida (hace 30 días), de un mes de duración, se presentó después de una amenorrea de 5 meses. Nerviosismo. Cefalalgia frontal. Astenia. No ha variado de peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1.58 m. Peso 51,300 Kg.

Exploración: Utero aumentado de tamaño, en retroversoflexión, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales: estrógenos en sangre, tipo II-III de FLUH-MANN; estrógenos en orina, 35 U.R. por 24 horas; gonadotropinas menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 0,5 mg. (negativo).

Diagnóstico hormonal: Hipoluteinismo. Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico.

Citología vaginal : células cornificadas, 78%; células superficiales, 95%; escasas células intermedias, presencia de células con bordes doblados, agrupadas; leucocitos. Conclusión : Frotis hipertrófico.

Historia nº 27.— A.G.C., de 19 años, soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquia a los 18 años, 3/30 escasa. Última menstruación hace 7 meses. Consulta por amenorrea. Sofocos seguidos de sudor frío. Parestesias. Manos cianóticas y sudorosas.

Poca memoria. Leucorrea. Ha engordado.

Constitución, tipo infantil. Talla 1,53 m. Peso 52 Kg.

Exploración: Mamas pequeñas. Genitales externos poco desarrollados y poco pigmentados. (Tacto rectal) Utero hipoplásico, en ante flexión, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales: Estrógenos en sangre, tipo O-I de FLUEMANN; estrógenos en orina, 5 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de



10 u.r. por litro de orina; pregnandiól libre total eliminado en 24 horas, negativo.

Diagnóstico hormonal : Hipoestronismo primitivo.

Citología vaginal : Células cornificadas, 3%; células superficiales, 35%; predominio de células intermedias; presencia de células basales externas; leucocitos y bacterias. Conclusión : Vaginitis hipotrófica.

Historia nº 28. - R.V.P., de 30 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Menarquia a los 13 años, 5/24-32 escasa. Dismenorrea. Relaciones sexuales a los 17 años. 2 embarazos, 2 abortos de 3 y 1 1/2 meses respectivamente, afebriles. Último hace 9 años. Última menstruación hace 15 días.

Acude a la consulta por dismenorrea, que aparece 8 días antes de la menstruación y cesa con su aparición. Mastalgia premenstrual. Nerviosismo. Cefalalgia. Hinchazón abdominal que disminuye con la expulsión.

sión de gases. No ha variado de peso.

Constitución, tipo asténico. Talla 1,60 m. Peso 55,100 Kg.

Exploración : Mamas normales. Distribución pilosa femenina. Genitales externos normales. Utero tamaño posición y movilidad normal. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales: Día 7 del ciclo : estrógenos en sangre, tipo I-II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 15 U.R. por 24 horas. Día 14 del ciclo: estrógenos en sangre, tipo II de FLUHMANN; estrógenos en orina, 20 U.R. por 24 horas, gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina. Día 21 del ciclo: estrógenos en sangre, tipo III de FLUHMANN; estrógenos en orina, 40 U.R. por 24 horas; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas, 1 mg.

Diagnóstico hormonal: Hipoluteinismo. Hiperestronismo con alteración del ritmo ovárico.

Citología vaginal : Día 7 del ciclo : células cornificadas, 10%;

células superficiales, 35%; predominio de células intermedias; agrupación celular; leucocitos. Conclusión. Frotis hipotrófico. Día 14 del ciclo : células cornificadas, 50%; células superficiales, 75%; aparecen aplanadas y aisladas; escasas células intermedias. Conclusión: Frotis eutrófico. Día 21 del ciclo : células cornificadas, 71%; células superficiales, 90%; aparecen aplanadas y aisladas; escasísimas células intermedias. Conclusión: Frotis hipertrófico, sin acción luteínica.

Historia nº 29.- D.G.V., de 18 años soltera. Antecedentes familiares sin importancia. Menarquía a los 17 años, 5-6/34-35 escasa. Última menstruación hace 2 meses. Consulta por amenorrea. Mareos. Cefalalgia frontal. Astenia. Manos cianóticas y sudorosas. Poca memoria. Leucorrea. Heces gruesas. Hace medio año sufrió también una amenorrea de 2 meses. Ha perdido peso.

Constitución, tipo hipoplásico. Talla 1,50 m. Peso 46,500 Kg.

Exploración : Hipoplasia mamaria. Genitales externos poco desarrollados. (Tacto rectal). Utero con hipoplasia acentuada, en ante-flexión, móvil. Anexos normales.

Dosages hormonales: Estrógenos en sangre, tipo I de FLUEMANN; estrógenos en orina, 10 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 horas negativo.

Diagnóstico hormonal: Hipoestronismo primitivo de probable origen hipofisario.

Citología vaginal : células cornificadas, 10%; células superficiales, 42%; predominio de células intermedias; presencia de células basales externas; leucocitos; bacterias. Conclusión: Frotis hipotrófico.

Historia n° 30. - A.P.L., de 28 años, casada. Antecedentes familiares sin interés. Menarquía a los 17 años, 2-3/80-90 escasa. Re-

-180-

laciones sexuales a los 24 años, desde entonces menstruación 4-5/30 normal. Ningún embarazo. Última menstruación hace 4 meses.

Acude a la consulta por su esterilidad. Actualmente amenorrea. Desde hace 1 año y medio 3-4/90-120-150 escasa. Cefalalgia frontal. Escalofríos. Meteorismo. Extenuamiento atónico. Leucorrea. No ha variado de peso.

Constitución, tipo intersexual. Talla, 1,62 m. Peso 54 Kg.

Exploración: Barba y bigote. Mamas grandes (con glándulas) y pelo alrededor de la areola. Distribución pilosa del púbis con tendencia al triángulo y con extensión a todo el periné. Genitales externos poco desarrollados. Vagina estrecha. Utero ligeramente hipoplásico, móvil. Anexos normales. Parametrios libres.

Dosages hormonales: Estrógenos en sangre, tipo O-I de FLUHMANN; estrógenos en orina, 5 U.R. por 24 horas; gonadotropinas, menos de 10 u.r. por litro de orina; pregnandiol libre total eliminado en 24 ho-

-131-

ras, negativo.

Diagnóstico hormonal; Hipoestronismo primitivo de probable origen hipofisario.

Citología vaginal : células cornificadas, 1%; células superficiales, 25%; predominio de células intermedias; presencia de células basales externas; abundantes leucocitos y bacterias. Conclusión: Frotis hipotrófico.

-----

A. J. J. J. J. J.

TABLA I

RESUMEN DE LOS DATOS DE LABORATORIO

| Hist. n°. | Día ciclo | Estronemia (FLUHMANN) | Estronuria en 24 horas. | Pregnandiol libre total en 24 horas | Conado- tropinas por l.de orina | Citología vaginal I.C. I.P. |
|-----------|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 1         | 7         | O-I                   | -10 u.r.                |                                     |                                 | 3% 30%                      |
|           | 14        | I                     | 125 u.r.                |                                     | -10 u.r.                        | 12% 40%                     |
|           | 21        | III                   | 200 u.r.                | 1,5 mgrs.                           |                                 | 50% 73%                     |
| 2         | 7         | O                     | -15 u.r.                |                                     |                                 | 0 20%                       |
|           | 14        | I                     | 50 u.r.                 |                                     | 10 u.r.                         | 15% 35%                     |
|           | 21        | II                    | 80 u.r.                 | 2 mgrs.                             |                                 | 20% 45%                     |
| 3         |           | II                    | 100 u.r.                | 1,9 mgrs.                           | -10 u.r.                        | 5% 35%                      |
| 4         |           | II-III                | 100 u.r.                | 1 mgrs.                             | 10 u.r.                         | 40% 75%                     |

-183-

TABLA I (Continuación)

|    |    |        |          |           |          |     |     |
|----|----|--------|----------|-----------|----------|-----|-----|
| 5  | 7  | 0      | -15 u.r. |           |          | 3%  | 37% |
|    | 14 | 0      | -25 u.r. |           | 30 u.r.  | 10% | 40% |
|    | 21 | I      | 100 u.r. | 1 mgrs.   |          | 15% | 45% |
| 6  | 7  | 0      | -10 u.r. |           |          | 0   | 25% |
|    | 14 | 0-I    | 20 u.r.  |           | 50 u.r.  | 15% | 40% |
|    | 21 | I      | 50 u.r.  | 1,3 mgrs. |          | 20% | 42% |
| 7  | 7  | 0-I    | 15 u.r.  |           |          | 3%  | 25% |
|    | 14 | I      | 50 u.r.  |           | -10 u.r. | 24% | 45% |
|    | 21 | II     | 180 u.r. | 2,9 mgrs. |          | 20% | 40% |
| 8  |    | I      | 50 u.r.  | 0,8 mgrs. | 30 u.r.  | 10% | 41% |
| 9  | 7  | 0      | -10 u.r. |           |          | 0   | 25% |
|    | 14 | 0-I    | 10 u.r.  |           | 20 u.r.  | 10% | 35% |
|    | 21 | 0-I    | 20 u.r.  | Negative  |          | 15% | 40% |
| 10 |    | II-III | 100 u.r. | Negative  | 20 u.r.  | 45% | 70% |



TABLA I (Continuación)

|    |    |        |          |           |          |     |     |
|----|----|--------|----------|-----------|----------|-----|-----|
| 11 | 7  | II-III | 240 u.r. |           |          | 55% | 80% |
|    | 14 | III    | 250 u.r. |           | -10 u.r. | 72% | 90% |
|    | 21 | III    | 200 u.r. | 2 mgrs.   |          | 80% | 80% |
| 12 | 7  | 0      | -50 u.r. |           |          | 3%  | 30% |
|    | 14 | II     | 200 u.r. |           | -10 u.r. | 40% | 80% |
|    | 21 | II     | 100 u.r. | 2,5 mgrs. |          | 21% | 80% |
| 13 | 7  | III    | 225 u.r. |           |          | 45% | 70% |
|    | 14 | II-III | 200 u.r. |           | -10 u.r. | 80% | 85% |
|    | 21 | III    | 300 u.r. | 2 mgrs.   |          | 50% | 70% |
| 14 | 7  | II     | 100 u.r. |           |          | 17% | 40% |
|    | 14 | III    | 200 u.r. |           | -10 u.r. | 75% | 95% |
|    | 21 | III    | 250 u.r. | 4,9 mgrs. |          | 15% | 35% |
| 15 | 7  | 0      | -50 u.r. |           |          | 1%  | 32% |
|    | 14 | II     | 180 u.r. |           | -10 u.r. | 21% | 47% |
|    | 21 | I-II   | 180 u.r. | Negative  |          | 24% | 49% |

TABLA I (Continuación)

|    |    |        |         |           |          |     |     |
|----|----|--------|---------|-----------|----------|-----|-----|
| 16 | 7  | I      | 20 U.R. |           |          | 5%  | 30% |
|    | 14 | I-II   | 35 U.R. |           | -10 u.r. | 30% | 60% |
|    | 21 | II     | 40 U.R. | 2,7 mgrs. |          | 21% | 43% |
| 17 | 7  | I      | 5 U.R.  |           |          | 10% | 35% |
|    | 14 | II     | 30 U.R. |           | -10 u.r. | 50% | 73% |
|    | 21 | II-III | 35 U.R. | 1,9 mgrs. |          | 60% | 77% |
| 18 | 7  | I-II   | 15 U.R. |           |          | 10% | 30% |
|    | 14 | II     | 20 U.R. |           | -10 u.r. | 45% | 70% |
|    | 21 | II     | 25 U.R. | 6 mgrs.   |          | 10% | 35% |
| 19 |    | 0      | -5 U.R. | Negative  | 60 u.r.  | 0   | 15% |
| 20 | 7  | I      | 5 U.R.  |           |          | 5%  | 30% |
|    | 14 | I-II   | 20 U.R. |           | 15 u.r.  | 43% | 60% |
|    | 21 | II-III | 25 U.R. | 2 mgrs.   |          | 73% | 90% |

TABLA I (Continuación)

|    |    |        |          |           |          |     |     |
|----|----|--------|----------|-----------|----------|-----|-----|
| 21 | 7  | 0      | -10 U.R. |           |          | 0   | 25% |
|    | 14 | I      | 15 U.R.  |           | -10 u.r. | 20% | 44% |
|    | 21 | I-II   | 25 U.R.  | 2,1 mgrs. |          | 23% | 45% |
| 22 |    | III    | 40 U.R.  | 1 mgrs.   | -10 u.r. | 75% | 95% |
| 23 |    | III    | 35 U.R.  | Negativo  | -10 u.r. | 73% | 91% |
| 24 |    | III    | 40 U.R.  | 0,5 mgrs. | -10 u.r. | 80% | 97% |
| 25 |    | 0-I    | 5 U.R.   | 0,4 mgrs. | 20 u.r.  | 5%  | 35% |
| 26 |    | II-III | 35 U.R.  | 0,5 mgrs. | -10 u.r. | 75% | 95% |
| 27 |    | 0-I    | 5 U.R.   | Negativo  | -10 u.r. | 3%  | 35% |
| 28 | 7  | I-II   | 15 U.R.  |           |          | 10% | 35% |
|    | 14 | II     | 20 U.R.  |           | -10 u.r. | 50% | 75% |
|    | 21 | III    | 40 U.R.  | 1 mgrs.   |          | 71% | 90% |
| 29 |    | I      | 10 U.R.  | Negativo  | -10 u.r. | 10% | 42% |
| 30 |    | 0-I    | 5 U.R.   | Negativo  | -10 u.r. | 1%  | 35% |

-187-

TABLA II

RELACION ESTRONEMIA Y ESTRONURIA EN MUJERES CON HIPOESTRONISMO

| Hist.<br>n°. | Día<br>ciclo | Estronemia<br>(FLUHMAN) | Estronuria<br>en 24 h. | Pregnanoluria<br>en 24 horas |
|--------------|--------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| 2            | 7            | 0                       | -15 u.r.               |                              |
|              | 14           | I                       | 50 u.r.                |                              |
|              | 21           | II                      | 80 u.r.                | 2 mgrs.                      |
| 3            |              | II                      | 100 u.r.               | 1,9 mgrs.                    |
| 5            | 7            | 0                       | -15 u.r.               |                              |
|              | 14           | 0                       | -25 u.r.               |                              |
|              | 21           | I                       | 100 u.r.               | 1 mgrs.                      |
| 6            | 7            | 0                       | -10 u.r.               |                              |
|              | 14           | 0+I                     | 20 u.r.                |                              |
|              | 21           | I                       | 50 u.r.                | 1,3 mgrs.                    |

TABLA II (Continuación)

|    |    |      |          |           |
|----|----|------|----------|-----------|
| 7  | 7  | 0-I  | 15 u.r.  |           |
|    | 14 | I    | 50 u.r.  |           |
|    | 21 | II   | 180 u.r. | 2,9 mgrs. |
| 8  |    | I    | 50 u.r.  | 0,8 mgrs. |
| 9  | 7  | 0    | -10 u.r. |           |
|    | 14 | 0-I  | 10 u.r.  |           |
|    | 21 | 0-I  | 20 u.r.  | Negative  |
| 12 | 7  | 0    | -50 u.r. |           |
|    | 14 | II   | 200 u.r. |           |
|    | 21 | II   | 100 u.r. | 2,5 mgrs. |
| 15 | 7  | 0    | -50 u.r. |           |
|    | 14 | II   | 180 u.r. |           |
|    | 21 | I-II | 180 u.r. | Negative  |

TABLA II (Continuación)

|    |    |      |          |           |
|----|----|------|----------|-----------|
| 16 | 7  | I    | 20 U.R.  |           |
|    | 14 | I-II | 35 U.R.  |           |
|    | 21 | II   | 40 U.R.  | 2,7 mgrs. |
| 18 | 7  | I-II | 15 U.R.  |           |
|    | 14 | II   | 20 U.R.  |           |
|    | 21 | II   | 25 U.R.  | 6 mgrs.   |
| 19 |    | 0    | -5 U.R.  | Negative  |
| 21 | 7  | 0    | -10 U.R. |           |
|    | 14 | I    | 15 U.R.  |           |
|    | 21 | I-II | 25 U.R.  | 2,1 mgrs. |
| 25 |    | 0-I  | 5 U.R.   | 0,4 mgrs. |
| 27 |    | 0-I  | 5 U.R.   | Negative  |
| 29 |    | I    | 10 U.R.  | Negative  |
| 30 |    | 0-I  | 5 U.R.   | Negative  |

TABLA III

RELACION ESTRONEMIA Y ESTRONURIA EN MUJERES CON HIPERESTRONISMO

| Hist.<br>nº. | Día<br>ciclo | Estronemia<br>(FLUEMANN) | Estronuria<br>en 24 h. | Pregnandoluria<br>en 24 horas. |
|--------------|--------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 1            | 7            | 0-I                      | -10 u.r.               |                                |
|              | 14           | I                        | 125 u.r.               |                                |
|              | 21           | III                      | 200 u.r.               | 1,5 mgrs.                      |
| 4            |              | II-III                   | 100 u.r.               | 1 mgrs.                        |
| 10           |              | II-III                   | 100 u.r.               | Negative                       |
| 11           | 7            | II-III                   | 240 u.r.               |                                |
|              | 14           | III                      | 250 u.r.               |                                |
|              | 21           | III                      | 200. u.r.              | 2 mgrs.                        |

TABLA III (Continuación)

|    |    |        |          |           |
|----|----|--------|----------|-----------|
| 13 | 7  | III    | 225u.r.  |           |
|    | 14 | II-II  | 200 u.r. |           |
|    | 21 | III    | 300 u.r. | 2 mgrs.   |
| 14 | 7  | II     | 100 u.r. |           |
|    | 14 | III    | 200 u.r. |           |
|    | 21 | III    | 250 u.r. | 4,9 mgrs. |
| 17 | 7  | I      | 5 U.R.   |           |
|    | 14 | II     | 30 U.R.  |           |
|    | 21 | II-III | 35 U. R. | 1,9 mgrs. |
| 20 | 7  | I      | 5 U.R.   |           |
|    | 14 | I-II   | 20 U.R.  |           |
|    | 21 | II-III | 25 U.R.  | 2 mgrs.   |



TABLA III (Continuación)

|    |    |        |         |           |
|----|----|--------|---------|-----------|
| 22 |    | III    | 40 U.R. | 1 mgrs.   |
| 23 |    | III    | 35 U.R. | Negativo  |
| 24 |    | III    | 40 U.R. | 0,5 mgrs. |
| 26 |    | II-III | 35 U.R. | 0,5 mgrs. |
| 28 | 7  | I-II   | 15 U.R. |           |
|    | 14 | II     | 20 U.R. |           |
|    | 21 | III    | 40 U.R. | 1 mgrs.   |

TABLA IV

RELACION ESTRONEMIA, PREGNANDOLURIA Y CITOLOGIA VAGINAL EN MUJERES  
CON HIPOESTRONISMO

| Hist.<br>n° | Día | Estronemia<br>(FLUEHMANN) | Pregnandolu-<br>ria en 24 h. | I.C. | I.P. | Citología              | vaginal<br>Conclusión |
|-------------|-----|---------------------------|------------------------------|------|------|------------------------|-----------------------|
| 2           | 7   | 0                         |                              | 0    | 20%  | F. Atrof. leve         |                       |
|             | 14  | I                         |                              | 15%  | 35%  | F. Hipotrófico         |                       |
|             | 21  | II                        | 2 mgrs.                      | 20%  | 45%  | F. Hipotrófi. sin Lut. |                       |
| 3           |     | II                        | 1,9 mgrs.                    | 5%   | 35%  | F. Hipotrófico         |                       |
| 5           | 7   | 0                         |                              | 3%   | 37%  | F. Hipotrófico         |                       |
|             | 14  | 0                         |                              | 10%  | 40%  | F. Hipotrófico         |                       |
|             | 21  | I                         | 1 mgrs.                      | 15%  | 45%  | F. Hipotrófi. sin Lut. |                       |
| 6           | 7   | 0                         |                              | 0    | 25%  | F. Atrof. leve         |                       |
|             | 14  | 0-I                       |                              | 15%  | 40%  | F. Hipotrófico         |                       |
|             | 21  | I                         | 1,3 mgrs.                    | 20%  | 42%  | F. Hipotróf. sin Lut.  |                       |

TABLA IV (Continuación)

|    |    |      |           |     |     |                       |
|----|----|------|-----------|-----|-----|-----------------------|
| 7  | 7  | O-I  |           | 3%  | 25% | F.Hipotrófico         |
|    | 14 | I    |           | 24% | 45% | F.Hipotrófico         |
|    | 21 | II   | 2,9 mgrs. | 20% | 40% | F.Hipotróf.Lut.insuf. |
| 8  |    | I    | 0,8 mgrs. | 10% | 41% | F.Hipotrófico         |
| 9  | 7  | O    |           | 0   | 25% | F.Atróf.leve          |
|    | 14 | O-I  |           | 10% | 35% | F.Hipotrófico         |
|    | 21 | O-I  | Negativo  | 15% | 40% | F.Hipotróf.sin Lut.   |
| 12 | 7  | O    |           | 3%  | 30% | F.Hipotrófico         |
|    | 14 | II   |           | 40% | 60% | F.Eutrófico           |
|    | 21 | II   | 2,5 mgrs. | 21% | 50% | F.Hipotróf.Lut.insuf. |
| 15 | 7  | O    |           | 1%  | 32% | F.Hipotrófico         |
|    | 14 | II   |           | 21% | 47% | F.Hipotrófico         |
|    | 21 | I-II | Negativo  | 24% | 49% | F.Hipotróf.sin Lut.   |

TABLA IV (Continuación)

|    |    |      |           |                 |     |                          |
|----|----|------|-----------|-----------------|-----|--------------------------|
| 16 | 7  | I    |           | 5% <sup>2</sup> | 30% | F.Hipotrófico            |
|    | 14 | I-II |           | 30%             | 60% | F.Eutrófico              |
|    | 21 | II   | 2,7 mgrs. | 21%             | 43% | F.Hipotróf.Lut.insuf.    |
| 18 | 7  | I-II |           | 10%             | 30% | F.Hipotrófico            |
|    | 14 | II   |           | 45%             | 70% | F.Eutrófico              |
|    | 21 | II   | 6 mgrs.   | 10%             | 35% | F.Lut.                   |
| 19 |    | 0    | Negativo  | 0               | 15% | F.Atrófico leve          |
| 21 | 7  | 0    |           | 0               | 25% | F.Atrófico leve          |
|    | 14 | I    |           | 20%             | 44% | F.Hipotrófico            |
|    | 21 | I-II | 2,1 mgrs. | 23%             | 45% | F.Hipotrófico.Lut.insuf. |
| 25 |    | 0-I  | 0,4 mgrs. | 5%              | 35% | F.Hipotrófico            |
| 27 |    | 0-I  | Negativo  | 3%              | 35% | F.Hipotrófico            |
| 29 |    | I    | Negativo  | 10%             | 42% | F.Hipotrófico            |
| 30 |    | 0-I  | Negativo  | 1%              | 25% | F.Hipotrófico            |

TABLA V

RELACION ESTRONEMIA, PREGNANDOLURIA Y CITOLOGIA VAGINAL EN MUJERES  
CON HIPERESTRONISMO

| Hist.<br>n°. | Día<br>ciclo | Estronemia<br>(FLUHMANN) | Pregnandolu-<br>ria en 24 h. | Citología vaginal |      | Conclusión           |
|--------------|--------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|------|----------------------|
|              |              |                          |                              | I.C.              | I.P. |                      |
| 1            | 7            | 0-I                      |                              | 3%                | 30%  | F.Hipotróf.          |
|              | 14           | I                        |                              | 12%               | 40%  | F.Hipotróf.          |
|              | 21           | III                      | 1,5 mgrs.                    | 50%               | 73%  | F.Eutrófico          |
| 4            |              | II-III                   | 1 mgrs.                      | 40%               | 75%  | F.Eutrófico          |
| 10           |              | II-III                   | Negativo                     | 45%               | 70%  | F.Eutrófico          |
| 11           | 7            | II-III                   |                              | 55%               | 80%  | F.Eutrófico          |
|              | 14           | III                      |                              | 72%               | 90%  | F.Hipertrof.         |
|              | 21           | III                      | 2 mgrs.                      | 60%               | 80%  | F.Eutrófico          |
| 13           | 7            | III                      |                              | 45%               | 70%  | F.Eutrófico          |
|              | 14           | II-III                   |                              | 60%               | 85%  | F.Eutrófico          |
|              | 21           | III                      | 2 mgrs.                      | 50%               | 70%  | F.Eutróf. sin<br>lut |

-197-

TABLA V (Continuación)

|    |    |        |           |     |     |                     |
|----|----|--------|-----------|-----|-----|---------------------|
| 14 | 7  | II     |           | 17% | 40% | F.Hipotrófico       |
|    | 14 | III    |           | 75% | 95% | F.Hipertrófico      |
|    | 21 | III    | 4,9 mgrs. | 15% | 35% | F.Luteínico         |
| 17 | 7  | I      |           | 10% | 35% | F.Hipotrófico       |
|    | 14 | II     |           | 50% | 73% | F.Eutrófico         |
|    | 21 | II-III | 1,9 mgrs. | 60% | 77% | F.Eutrófico sin lut |
| 20 | 7  | I      |           | 5%  | 30% | F.Hipotrófico       |
|    | 14 | I-II   |           | 42% | 60% | F.Eutrófico         |
|    | 21 | II-III | 2 mgrs.   | 73% | 90% | F. Hipertrófico     |
| 22 |    | III    | 1 mgrs.   | 75% | 95% | F.Hipertrófico      |
| 23 |    | III    | Negativo  | 73% | 91% | F.Hipertrófico      |
| 24 |    | III    | 0,5 mgrs. | 80% | 97% | F.Hipertrófico      |
| 26 |    | II-III | 0,5 mgrs. | 76% | 95% | F.Hipertrófico      |
| 28 | 7  | I-II   |           | 10% | 35% | F.Hipotrófico       |
|    | 14 | II     |           | 50% | 75% | F.Eutrófico         |
|    | 21 | III    | 1 mgrs.   | 71% | 90% | F.Hipertrof. sin L  |

COMENTARIOS A LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El presente estudio comparativo de los dosages hormonales y de la citología vaginal en los trastornos funcionales del aparato genital femenino, se desarrolla sobre la base de la valoración biológica de los estrógenos en sangre y la determinación de gonadotropinas y pregnandiól eliminados por la orina, y se correlaciona con la valoración biológica de la estromuria y el estudio de la citología vaginal.

Hemos de reconocer que nuestra estadística no es lo numerosa que hubieramos deseado, pero se considera que el estudio de 30 enfermas en la forma que se ha realizado, nos permite alcanzar un concepto lo suficientemente claro para juzgar el valor de los métodos de laboratorio empleados como elementos de diagnóstico funcional en la práctica ginecológica.

Como decíamos en la Introducción, hemos partido de la dosificación de la estronemia por el margen de seguridad que proporciona, así como, de la pregnandioluria y de la gonadotrofinuria en la forma descrita. La experiencia recogida en los diversos trabajos de investigación efectuados, nos confirma el positivo valor de los citados métodos como elementos de diagnóstico funcional.

Apoyándonos, pues, en este criterio, compararemos los resultados obtenidos con la valoración de la estronuria y el estudio de la citología vaginal.

Estudiando aisladamente la estronuria, es innegable que, en general, esta valoración indica con suficiente claridad el estado de la secreción estrogénica en la mujer, siempre y cuando demos límites amplios a unas cifras que deben considerarse normales. Pero si relacionamos la estronuria con la estronemia, en un mismo día del ciclo, aún admitiendo que con el método de FLUHMAN no obtenemos valores



exactos, sino que establecemos una escala arbitraria de tipos de reacción, que traducidos a unidades biológicas demuestran diferencias entre los distintos tipos, tanto más acentuadas cuanto más alta sea la reacción obtenida, llama poderosamente la atención al que no se correspondían exactamente los valores de estronemia y estronuria. En efecto, hemos realizado simultáneamente 55 dosificaciones medibles de estronemia y estronuria, es decir, con presencia de estrógenos en la sustancia problema (25 ratonas y 30 en ratas), obteniendo los siguientes resultados:

T A B L A VI

| <u>Estreñuria</u><br><u>Tipos de</u><br><u>FLUEMANN</u> | <u>Cifras estreñuria</u><br><br>u.r. (unidad ratón) | U.R. (Unidad rata) |
|---|---|--------------------|
| I   | 50-100-50-50-125                                    | 20-15-10-5-5       |
| I-II  | 180   | 35-15-20-25-15     |
| II  | 80-100-180-200-100-180-100                          | 40-20-25-30-20     |
| II-III  | 100-100-240-200                                     | 35-25-35           |
| III   | 200-250-200-225-300-200-250                         | 40-35-40-40        |

que resumidos dan los siguientes:

- I Estreñuria varia de 50 a 125 u.r. y de 5 a 20 U.R. (11 dos)
- I-II " " " 180 u.r. y de 15 a 35 U.R. (6 dosages)
- II " " " 80 a 200 u.r. y de 20 a 40 U.R. (12 dos)
- II-III " " " 100 a 200 u.r. y de 25 a 35 U.R. (7 dos)
- III " " " 200 a 300 u.r. y de 25 a 40 U.R. (11 dos)

Si tenemos en cuenta:

a) que según los estudios de RAKOFF, PASCHKIS y CANTAROW el 50 a 75 % de los estrógenos que circulan en la sangre periférica están unidos fuertemente a las proteínas del plasma;

b) que las investigaciones verificadas sobre animales y en el hombre, nos indican que el hígado es el órgano más importante del metabolismo de los estrógenos, existiendo dos mecanismos de inactivación o destrucción de los mismos: uno por transformación del estradiol en estrona y en estriol, que sigue circulando por la sangre, y otro, por transformación a su vez de la estrona y el estriol en ácidos biliares, que son eliminados por la bilis. La estrona y el estriol pasan a la orina, pero no así el estradiol (BOTELLA LLUSIA);

c) que los trabajos de SMITH y SMITH (cita de BOTELLA LLUSIA) han demostrado que la destrucción hepática de los estrógenos es acelerada por la progesterona,

y d) que la excreción urinaria de los estrógenos se verifica en

su mayor parte en forma de conjugados, sulfatos y glucuronidatos, que son biológicamente inactivos, y que sólo en una pequeña cantidad se eliminan en su forma libre y conservan su actividad biológica (PEARLMAN),

se explican estos resultados tan dispares, ya que por un lado conocemos los estrógenos circulantes en sangre, con plena actividad biológica sobre el organismo femenino, y por otro, lo que dosificamos en orina son productos resultantes del metabolismo sufrido por dichos estrógenos y expulsados por el organismo como productos de desecho, siendo lógico que su cantidad varíe según la actividad hepática, progesterónica y renal.

Repetimos, que puede aducirse que las diferencias entre dos tipos consecutivos de FLUHMANN, traducidas en unidades biológicas, son bastante acentuadas y que, por lo tanto, los valores de la estrecuria

serían más precisos por fijar el número de unidades biológicas, pero no obstante como ya se ha indicado anteriormente, damos cifras medias de los resultados obtenidos con varios animales, y además admitimos los tipos I-II, II-III, etc., con la finalidad de paliar estas diferencias y precisar cuanto sea posible el valor de la estronemia.

Y, precisamente por las anteriores razones, no podemos aceptar como bueno un método que como la estronuria (la actividad estrogénica) nos dice que una mujer con una estronemia de tipo I (que indica indicios de estrógenos) acentuadamente baja, es superior a otra con reacción II-III (o sea entre  $\pm$  30 y 60 u.r. por 1000 c.c. de sangre) que admitimos como normal; y que otra con reacción tipo III (que indica una estronemia de  $\pm$  60 u.r. por 1000 cc. de sangre) tenga la misma estronuria que una paciente que dé reacción II (o sea  $\pm$  30 u.r. por 1000 cc. de sangre).

Lo mismo podríamos decir comparando los resultados obtenidos en-

pleando como animales de prueba ratas castradas en lugar de ratonas, como puede verse por la tabla anterior, en la que se observa que la enferma con tipo II (francamente baja) dá una estronuria igual a otra enferma con estronemia III, que consideramos la ideal en el día 21 del ciclo.

Podemos, pues, afirmar, que el valor de la dosificación de la estronuria es muy inferior al de la dosificación de la estronemia, como elemento de diagnóstico funcional.

Pasando ahora al estudio de los resultados que hemos obtenido con el método de la citología vaginal, observamos que ésta sufre una evolución clara a lo largo del ciclo genital. Pero, como esta evolución está aceptada por la inmensa mayoría de los autores y, por otra parte, no constituye el objeto de este trabajo el estudio de la citología vaginal a lo largo del ciclo en los diferentes trastornos funcionales, sino la comparación de este método con las dosificaciones

hormonales, no señalaremos la correlación de estas variaciones citológicas en cada uno de aquellos trastornos, sino que pasamos directamente a comparar los diagnósticos que hemos obtenido con este método y los que las dosificaciones nos indican.

Para ello dividiremos los 30 casos en dos grupos, en uno de ellos reuniremos los resultados obtenidos en la fase folicular del ciclo, en la que, por consiguiente, no se ha determinado el pregnandiol; en el segundo grupo, incluimos las enfermas en fase luteínica y aquellas otras en que por tratarse de amenorrea o metrorragia, se han verificado las tres dosificaciones en un sólo día. Siguiendo esta clasificación obtenemos las siguientes tablas:

T A B L A VII

FASE FOLICULAR

Tipos de frotis según el grado de actividad estrogénica. %  
 FLUHMANN      Atrófico      Hipotrófico      Eutrófico      Hipertrófico  
                  leve, modr. avanz.

|        |         |               |            |       |
|--------|---------|---------------|------------|-------|
| 0      | I-I-I-I | I-I-I-I       |            | 50 %  |
| 0-I    |         | I-I-I-I       |            | 100 % |
| I      |         | I-I-I-I-I-I-I |            | 100 % |
| I-II   |         | I-I           | I-I        | 50 %  |
| II     |         | I-I           | I-I-I-I    | 33 %  |
| II-III |         |               | I-I        | 100 % |
| III    |         |               | I      I-I | 33 %  |



que resumidos dan los siguientes:

T A B L A VIII

Tipos de Frotis vaginal según el grado de actividad estrogénica  
FLUEMANN

|        |  |   |   |                           |
|--------|--|---|---|---------------------------|
| 0      | Frotis vaginal varía de atrófico leve a hipotrófico. |   |   |                           |
| 0-I    | "  | " | " | hipotrófico.              |
| I      | "  | " | " | hipotrófico.              |
| I-II   | "  | " | " | hipotrófico a eutrófico.  |
| II     | "  | " | " | hipotrófico a eutrófico.  |
| II-III | "  | " | " | eutrófico a hipertrófico. |
| III    | "  | " | " | eutrófico a hipertrófico. |

Como vemos, en los casos en que la estronemia indica una acusada insuficiencia de la secreción de estrógenos, el estudio de la citología vaginal corresponde totalmente al diagnóstico obtenido con la dosificación hormonal. De la misma manera, en los casos en que la es-

estronemia nos dice que la secreción de estrógenos es normal, el frotis confirma el diagnóstico, porque, si bien de los tres casos en que se obtuvo una reacción tipo III de FLUHMAN (normal) hay dos con un frotis hipertrófico, hemos de tener en cuenta que son enfermas en que faltaba la secreción de progesterona, por lo que estaban sometidas a una acción persistente y prácticamente invariable de sus estrógenos, por lo que no tiene nada de particular que se traduzca en la citología vaginal.

En los 10 casos en que la desificación hormonal nos indica una estronemia baja, vemos que el frotis vaginal no traduce esta hiposestronemia, ya que tan sólo se puede diagnosticar por el frotis en el 40 % de los casos, en cambio en el 60% de ellos el frotis es eutrófico. A primera vista parece que no corresponde el hallazgo vaginal con la estronemia, pero debemos tener en cuenta que son pacientes en fase folicular, en las que ya es normal una estronemia inferior a la

que consideramos precisa en el día 21 del ciclo. Como consecuencia, podemos decir, que estos frotis son normales, pero debe tenerse en cuenta el día del ciclo en que se han verificado.

El estudio de la citología vaginal en la fase luteínica ve aumentadas sus dificultades por la presencia de otra hormona, la progesterona, que lógicamente ha de actuar sobre el epitelio vaginal sometido a la vez a la acción de los estrógenos, y precisamente por esta circunstancia, en esta fase no podemos fiarnos únicamente del índice de cornificación y de plenosia, sino que, además, debemos tener en cuenta otras modificaciones celulares.

De los múltiples detalles descritos por los autores, como indicativos de la acción progestérica en la citología vaginal, creemos, de acuerdo con PUNDEL, que tan sólo el debilitamiento y plegamiento de las células puede ser considerado como criterio estable de la actividad luteínica independiente de las variaciones del índice de corni-

ficación. En cuanto al agrupamiento celular que dicho autor considera como otra de las características del frotis luteínico, nuestro parecer es que depende de la forma en que se efectúa la preparación, ya que nosotros efectuamos, como hemos dicho anteriormente, verdaderas extensiones, habiéndose observado que cuando la extensión es gruesa, efectivamente se encuentra agrupación de células y en cambio no se observan estas agrupaciones cuando se consigue una extensión fina. Pero, recordando lo dicho anteriormente, que en la fase folicular cuando efectuamos una proyección o una extensión gruesa, hemos hallado también agrupaciones celulares que alteraban el índice de cornificación, ya que incluso en frotis hipotrófico o atrófico, por tanto con cornificación escasa o nula, las células que formaban el núcleo de esos grupos celulares adquirían toda la coloración encarnada, propia de las células sometidas a la acción de los estrógenos. Por consiguiente, teniendo presente estas consideraciones, observa-

-212-

mos en las enfermas estudiadas en fase luteínica o en un sólo día, por tratarse de amenorrea o metrorragia, lo siguiente:

T A B L A IX

| Tipos de<br>FLUEHMANN | Pregnanndiel<br>en 24 horas | Tipos de frotis<br>según estrógen. | Frotis luteínicos |             |           |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------|-----------|
|                       |                             |                                    | Sin Lut.          | Lut. insuf. | Lut. suf. |
| 0                     | Negativo                    | Atrófico leve                      | "                 |             |           |
| 0-I                   | Negativo                    | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 0,4 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | Negativo                    | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | Negativo                    | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
| I                     | 1 mg.                       | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 1,3 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 0,8 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | Negativo                    | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
| I-II                  | Negativo                    | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 2,1 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
| II                    | 2 mg.                       | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 1,9 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 2,9 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 2,5 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 2,7 mg.                     | Hipotrófico                        | "                 |             |           |
|                       | 6 mg.                       | Hipotrófico                        | "                 |             |           |

T A B L A IX (Continuación)

|        |          |              |   |
|--------|----------|--------------|---|
| II-III | 1 mg.    | Eutrófico    | " |
|        | Negativo | Eutrófico    | " |
|        | 1,9 mg.  | Eutrófico    | " |
|        | 2 mg.    | Hipertrofico | " |
|        | 0,5 mg.  | Hipertrofico | " |
| III    | 1,5 mg.  | Eutrófico    | " |
|        | 2 mg.    | Eutrófico    | " |
|        | 2 mg.    | Eutrófico    | " |
|        | 4,9 mg.  | Hipertrofico | " |
|        | 1 mg.    | Hipertrofico | " |
|        | Negativo | Hipertrofico | " |
|        | 0,5 mg.  | Hipertrofico | " |
|        | 1 mg.    | Hipertrofico | " |

Vemos pues, del estudio de la tabla anterior, que en los grupos acentuadamente hipoestronémicos corresponde totalmente la citología vaginal con los dosages hormonales. Efectivamente, tanto en los tipos 0, 0-I como I, con ausencia practicamente de pregnandiol, los frotis han sido atróficos o hipotróficos, sin demostrar características celulares propias de la acción luteínica. En los dos casos de tipo I-II, llama enseguida la atención que en el caso en que la pregnandoluria ha sido negativa, el frotis ha sido hipotrófico simplemente, en tanto que en el que con igual estronemia tenía una pregnandoluria de 2,1 mg., a pesar de que el frotis era asimismo hipotrófico, ya manifestaba signos de haber estado sometido a la acción pregestaciónica, si bien insuficiente como es lógico. En el grupo de enfermas con estronemia tipo II, observamos que aunque todas tienen un frotis hipotrófico, tan sólo las que tienen una pregnandoluria igual o inferior a 2 mg., no muestran en las características celulares signos de



acción luteínica, y sin embargo, en aquellas con pregnandeluria igual o superior a 2,5 mg., demuestran una acción progesterónica, aunque sea baja, excepto la enferma con 6 mg. de pregnandeluria, que por coincidir con una estronemia baja, consideramos como un hiperluteinismo, que llamaremos relativo, por ser la cifra de pregnandiel eliminado normal en el día 21 del ciclo, pero que consideramos alta por coincidir con una estronemia insuficiente.

En los tipos de estronemia normal traduce perfectamente el frotis la ausencia o fuerte deficiencia de progesterona. Tan sólo, en un caso con pregnandeluria practicamente normal y estronemia normal, demuestra la acción normal de la progesterona.

En cambio llama poderosamente la atención, que en un tanto por ciento elevado de estos frotis, no se traduce el hiperestronismo, realmente existente, ya que, en un 50% de los casos, con este hiperestronismo, puesto que se trata de pacientes con estronemia normal y preg-

nandoluria muy baja cuando no negativa, se encuentra un frotis que calificamos de hipotrófico y en los demás casos de eutrófico. Esta falta de correspondencia, a simple vista, en un 50 % de los casos, podría explicarse teniendo en cuenta que en los casos en que persiste la fase foliolar del ciclo, de valor normal o en los límites de la normalidad, pero con acción anormalmente prolongada, podemos encontrar que los porcentajes de células cornificadas y de células superficiales, no lleguen a sobrepasar el 70% y 87% respectivamente, que hemos considerado como característico del frotis hipertrófico. Sin embargo, si comparamos el frotis vaginal obtenido con el correspondiente del ciclo vaginal normal, se verá que los índices de cornificación y de piconosis son más altos, y la observación de tres frotis con un intervalo de 7 días, demuestra un índice de cornificación que varía entre el 30 y 60%, y un índice de piconosis que varía entre el 50 y 80 %, por lo que entonces, se puede diagnosticar la existen-

cia de un hiperestronismo, ligado al factor tiempo y a la ausencia de hormona luteínica.

Por el contrario, en la paciente que hemos dicho acusaba la acción luteínica en forma normal nos dá un frotis hipotrófico, que no traduce en manera alguna su estronemia, considerándolo aisladamente, pero esta aparente contradicción pierde su valor si se tiene en cuenta el día en que se ha efectuado la investigación hormonal y el resultado de los dosages.

En resumen podemos decir que el estudio oocitológico dá una idea de la actividad estrogénica, pero recordando siempre que un frotis eutrófico puede corresponder tanto a una estronemia III (normal el día 21 del ciclo) como a una I-II, francamente insuficiente en la misma fecha del ciclo.

Cuáles son, pues, las conclusiones que podemos sacar de lo expuesto hasta este momento?

### CONCLUSIONES

1ª.- Para la investigación de la función ovárica en la mujer es de suma importancia la realización de los dosages hormonales.

2ª.- Relacionando estronemia y estronuria, tanto en mujeres con hipo- como con hiperestronismo, se observa que la valoración de los estrógenos en sangre, con el método de FLUHMAN, es de valor superior a la dosificación de la estronuria en la investigación de la función estrogénica en la mujer, ya que

3ª.- No se encuentra una relación constante entre la estronemia y la estronuria.

4ª.- Para el diagnóstico de los trastornos funcionales ováricos, es suficiente practicar el día 21 del ciclo la dosificación biológica de los estrógenos en sangre, junto con la determinación de pregnadiol en orina. Esto se efectúa en pacientes con ciclo menstrual con-

servado. En caso contrario se puede realizar cualquier día.

5ª.- Relacionando estronemia, pregnandoluria y citología vaginal, no se comprueba una correlación absoluta entre el estado hormonal diagnosticado por los dosages y el deducido del estudio del frotis vaginal.

6ª.- La citología vaginal se puede utilizar como test indirecto de la función ovárica.

7ª.- Para establecer el diagnóstico de los trastornos funcionales ováricos por medio de la colpocitología, hace falta el estudio de los frotis vaginales obtenidos a días alternos, durante un período de cuatro semanas. Sin embargo, en el examen rutinario de las pacientes, bastaría realizar un frotis semanal en tres ocasiones, que en los casos con ciclo menstrual conservado serán los días 7, 14 y 21.

8ª.- Los frotis vaginales se han de obtener por el médico en el momento de la visita, evitando cuidadosamente la desecación. Con an-

-221-

terioridad se ha de investigar el grado de pureza vaginal, para eliminar las pacientes con proceso infeccioso genital.

9ª.- Como conclusión final hemos de admitir que los dosages hormonales, como los efectuamos nosotros tienen un valor muy superior al examen de la citología vaginal, como elemento de diagnóstico hormonal.

- - - - -

A. Prieto Lepu

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS TITULADA:

*"Estudio comparativo de la dosages hormonales y de la acti-  
gia vaginal en los trastornos funcionales ováricos."*

DE LA QUE ES AUTOR DON Antonio

Juínor Seguí

OBTUVO POR UNANIMIDAD MAYORIA LA CALIFICACION DE (1) \_\_\_\_\_

Madrid \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 19 \_\_\_\_\_

El Presidente,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal Srta,

(1) Aprobado, Notable, Sobresaliente.

+222-

B I B L I O G R A F I A  
\*\*\*\*\*

ALLEN (E.): Citado por ALLENDE y ORIAS.

-- -- Contribut. to Embryology, Carnegie Inst., 19, 1, 1927.

ALLEN (E.) y DOISY (E.A.): Citados por CALATRONI, RUIZ y DI PAOLA.

ALLEN (E.), HISAW (F.L.) y GARDNER (W.U.): Citados por CALATRONI,

RUIZ y DI PAOLA.

ALLENDE (I.), SHORR (E.) y HARTMAN (C.G.): Carnegie Inst. of WASHINGTON, 198, 1, 1943.

ALLENDE (I.) y ORIAS (O.): "La citología vaginal humana" El Ateneo, Buenos Aires, 1947.

ARENAS (N.) y BIANCHARD (O.): An. Brasil. Ginec., 3, marzo, 1949.

ASCHHEIM (S.) y ZONDEK (B.): Citados por BOTELLA LLUSIÁ.

ASIN (J.) y BOTELLA LLUSIÁ (J.): Med. Españ., 6, 120, 1941.

ASTWOOD (E.B.) y JONES (G.E.S.): J. Biol. Chem., 137, 397, 1941



- AYRE (J.E.), CHEVALIER (P.M.) y AYRE (W.B.): J. Clin. Endocrinol., 7, 749, 1947.
- BACHMAN (C.) y PETTIT (D.S.): Citados por LEVINE.
- BECLERE (C.) y SIMONNET (H.): Soc. Gynec. et Obst., julio, 1941.
- -- Presse Med., 1, 175, 1946.
- -- Act. End. Gyn., 1, 26, 1948.
- -- Acta Gin., 1, 265, 1950.
- BECLERE (C.): "Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en Gynecologie", Masson & Cie. Paris, 1949.
- BEDOYA (J.M.) y PURAS (A.): Arch. Med. Exper., 12, 91, 1949.
- BEDOYA (J.M.) y JIMENEZ (V.): Acta Gin., 1, 19, 1950.
- BLANCHARD (O.): Obst. Gin. Lat.-Amer., 4, 107, 1946.
- BONIME (R.G.): Am. Pract., 2, 664, 1948.
- BOTELLA LLUSIA (J.): "Endocrinología de la mujer". Madrid, 1942.
- -- "Fisiología femenina" Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1949.

- -- "Enfermedades del aparato genital femenino" Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1951.
- -- "Curso de esterilidad conyugal" Biblioteca de Acta Gin. Madrid. 1951.
- BOTELLA (J.), BEDOYA (J.M.) y PLAZA (F.): Arch. Med. Exper., 12, 83, 1949.
- BUCHER (N.L.R.) y GESCHICKTER (C.F.): Citados por HAMBLÉN.
- CALATRONI, RUIZ y DI PAOLA: "Endocrinología sexual femenina" Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1947.
- CARDIA (M.) y STRECHT KINEIRO (C.): Act. End. Gyn., 1, 256, 1948.
- CLAUBERG (C.): Zbl. Gynak., 54, 2757, 1930.
- -- "Las hormonas sexuales femeninas" Ed. Labor. Buenos Aires. 1935.
- COHEN (H.) y BATES (R.W.): J. Clin. Endocrinol., 7, 701, 1947.
- CORNER (G.W.): Citado por ALLENDE y ORIAS.

- -- "Las hormonas en la reproducción humana" Librería Hachette,  
Buenos Aires, 1944.
- CORNER (G.W.) y ALLEN (W.M.): Am. J. Physiol., 88, 326, 1929.
- COSTA (G.): Folio ginec., 42, 553, 1947.
- COTTE (G.) y MILEFF (A.): Citados por PUNDEL.
- CUSI (M.) y HERNANDEZ (G.): Med. Clin, 11, 193, 1948.
- CUSI RAMON (M.): Acta Gin., 1, 487, 1950.
- CHEVAL (M.): Bruxelles-Med., 26, 307, 1946.
- D'AMOUR (F.E.): Am. J. Obst. & Gyn., 40, 958, 1940.
- -- J. Clin. Endocrinol., 3, 41, 1943.
- DIBBELT (L.): Ztschr. Geb. u Gyn., 132, 56, 1950.
- DIERKS (K.): Citado por PAPANICOLAOU, TRAUT y MARCHETTI.
- FLUHMAN (C.F.): J.A.M.A., 93, 672, 1929.
- -- Am. J. Obst. & Gynec. 20, 1, 1930.
- -- Endocrinology, 15, 177, 1931.

--, -- Endocrinology, 18, 705, 1934.

-- -- Am. J. Obst. & Gynec. 38, 612, 1936.

FLUEHMANN (C.F.) y MURPHY (K.) : Am. J. Obst. & Gynec., 38, 779, 1939.

FRANK (R.T.), FRANK (M.L.), GUSTAVSON (R.G.) y WEYERHES: J.A.M.A.,  
85, 510, 1925.

FRANK (R.T.) y GOLDBERGER (M.A.): J.A.M.A., 86, 1686, 1926.

-- -- J.A.M.A., 87, 1719, 1926.

-- -- J.A.M.A., 90, 106, 1928.

FRANK (R.T.): J.A.M.A. 104, 1991, 1935.

FRIEDGOOD (H.B.) y GARST (J.B.): en Recent progress in Hormone Re-  
search. Ed. por G. PINCUS, Nueva York. Academic Press, 1948.

FURUHJELM (M.): Acta Endocrinol., 1, 189, 1948.

GOLDBERGER y FRANK: Citados por BOTELLA LLIUSIÁ.

GOSSKLIN; Rev. Méd. Liège., 1, 68, 1946.

GUSTAVSON y colaboradores; Citados por CALATHONI, RUIZ y DI PAOLA.

GUTERMAN (H.S.): J. Clin. Endocrinol., 4, 262, 1944.

GUTERMAN (H.S.): en SOSKIN (S.): "Progresos de la Endocrinología Clínica". Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1951.

HAMBLIN (E.C.): "Endocrinología de la mujer". Ed. Médico-quirúrgica. Buenos Aires. 1950.

HAMBURGER (C.): Acta Endocrinol., 1, 282, 1948.

HARTMAN (C.G.): Citado por ALLENDE y ORIAS.

HEAPE (W.): Citado por FUNDEL.

HELLER (C.G.) y CHANDLER (R.E.): Citados por LEVINE.

HULSMANN (H.J.): Acta Brev. Neerland., 14, 56, 1946.

JAILER (J.W.): Endocrinology., 41, 198, 1947.

-- -- J. Clin. Endocrinol., 8, 564, 1948.

JAYLE (M.P.), LACOMME (M.), LIBERT (O.): Gynec. et Obstét., 45, 783, 1946.

JAYLE (M.P.), LACOMME (M.), CREPY (O.) y JUDAS (O.): Ann. Endocrinol., 9, 316, 1948.

- KAESER (O.): Referencia de Acta Gin., 1, 335, 1950.
- KARMARKY (K.J.): J. Clin. Endocrinol., 5, 184, 1945.
- KERNORGANT (Y.): Presse Méd., 21, 287, 1949.
- KERNODLE (J.R.) y CUYLER (W.K.): South. M.J., 41, 861, 1948.
- KOBER (S.): Citado por BOTELLA LLUSIÁ.
- KRACKE (R.R.) y PARKER (P.P.): "Manual de Análisis Clínicos", Librería Hachette, Buenos Aires, 1947.
- KURZROK (R.), RATHER (S.): Am. J. Obst. & Gynec., 23, 689, 1932.
- KURZROK (R.) y KIRKMAN (I.J.): Am. J. Obst. & Gynec., 28, 319, 1934.
- LATASTE (F.): Citado por LEDESMA.
- LEDESMA (D.A.): Obst. y Gin. Lat-Amér., 7, 37, 1949.
- LEVINE (S.).- en SOSKIN (S.): "Progresos de la Endocrinología Clínica" Ed. Científico-Médica, Barcelona., 1951.
- LIEHTWITZ (A.) y FITOUSSI (M.): Sem. Hóp., Paris., 23, 695, 1947.
- -- Sem. Hóp., Paris., 23, 701, 1947.

LONG (J.A.) y EVANS (H.) : Citados por ALLENDE y ORIAS.

LLOYD (CH. W.) MORLEY (M.), MORROW (K.), LOBOTSKY (J.) y HUGHES (E.C.): J. Clin. Endocrinol., 9, 636, 1949.

MACK (H.C.): Citado por HAMBLIN.

MACK (H.C.), PARKS (A.E.) y Mc. DONALD (M.): Harper Hosp. Bull., 6, 33, 1948.

MACKENZIE (L.L.), WETCHLER (B.B.), DU BOIS (J.C.) y NEUSTAEDTER (T.): Am. J. Obst. & Gynec., 55, 821, 1948.

MARENZI, CAMDINI, BANFI y VILALLONGA: "Bioquímica Analítica Cuantitativa".. El Ateneo. Buenos Aires. 1947.

MARRIAN (G.F.): Edinburgh M.J., 54, 611, 1947.

MARTINI JUAN (L.): Obst. Gin. Lat.-Amér., 4, 273, 1946.

MASQUELIER (J.) y JAUBERT (J.L.): Compt. Rend. Soc. Biol., 142, 77, 1948.

MAYER (M. CH.) : Rev.Frac. Gynéc. et Obst., 41, 337, 1946.

MC. GINTY (D.A.), ANDERSON (L.P.) y MC. CULLONGH (H.B.): Citados  
por HAMBLIN.

MELLO (M.I.): Rev. Ginec. d'Obstetr., 1, 289, 1950.

MESTRE BOSSI (C.): Rev. Clin. Españ., 31, 71, 1948.

MORACZI (E.): Arch. Ost. Gyn., 54, 537, 1949.

MORAES (A.): Act. End. Gyn., 3, 3, 1949.

MORAU (H.): Citado por LEDESMA.

NETTER (A.): Presse Méd., 11-12, 124, 1942.

NEUSTADTER (T.), MACKENZIE (L.L.): Am. J. Obst. & Gynec., 47, 81,  
1944.

NEUWEILER (W.): Schweiz. Med. Wschf., 76, 470, 1946.

NEWMAN (G.T.): M. Woman's J., 54, 20, 1947.

PAPANICOLAOU (G.N.): Citado por PAPANICOLAOU, TRAUT y MATCHETTI.

-- -- Science., 95, 438, 1942.

-- -- Am. J. Obst. & Gyn., 51, 316, 1946.



PAPANICOLAOU (G.N.) y SHORR (E.): Citado por LEDESMA.

-- -- Am. J. Obst. & Gyn., 31, 806, 1936.

PAPANICOLAOU (G.N.), TRAUT (H.) y MARCHETTI (A.): "The Epithelia of Woman's Reproductive organs". The Commonwealth Fund. New York, 1948.

PEARLMAN (W. H.): en "The Hormones". Vol. I, editado por PINCUS (G.) y THIMANN (K.V.), Academic Press, Inc. N.Y., 1948.

PEDERSEN-BJERGAARD (K.) y TONNESSEN (M.): Acta Endocrinol., 1, 38, 1948.

PERALTA RAMOS (A.): Presse Méd., 24, 270, 1940.

PINEDA (R.): Rev. Esp. Obst. Gin., 7, 103, 1948.

FOUCHET (F.A.): Citado por PUNDEL.

PUNDEL (P.): Acta Clin. Belgica., 5, 66, 1950.

-- -- "Les Frottis vaginaux et cervicaux", Masson & Cie., Paris. 1950.

RAKOFF (A.E.): Citado por HAMBLEN

RAKOFF (A.E.), PASCHKIS (K.E.) y CANTAROW (A.): Am. J. Obst. & Gyn.,  
46, 856, 1943.

RETTERRA (E. de): Citado por ALLENDE y ORIAS.

ROGERS (J.) y STURGIS (S.E.): J. Clin. Endocrinol., 10, 89, 1950.

ROTE (D.B.): The Urol. and Cutan. Rev., 52, 590, 1948.

RUBENSTEIN (B.B.): Endocrinology., 27, 843, 1940.

RUBENSTEIN (B.B.) y DUNCAN (D.R.): Endocrinology., 28, 911, 1941.

SALMON (U.J.) y FRANK (R.T.): Citados por LEDESMA.

SCHOCKAERT (J.A.) y FEMIN (J.): Gynéc. et Obstet., 47, 421, 1948.

SEGUY (J.) y MOBEY (M.): Gynéc. et Obstét., 47, 726, 1948.

SHORR (E.) y PAPANICOLAOU (G.N.): Citados por LEDESMA.

SIEBKE (H.): Citado por CALATRONI, RUIZ y DI PAOLA.

SIMONNET (H.) y BECLERE (C.): L'Expansion Scientifique Franç., 2,  
217, 1939.

-- -- Ann. Endocrinol., 3, 164, 1942.

-- -- Ann. Endocrinol., 4, 124, 1943.

-- -- Ann. Endocrinol., 4, 243, 1943.

-- -- Rev. Franc., Gynec., 38, 183, 1943.

SMITH (G.V.) y SMITH (O.W.): Citados por BOTELLA LLUSIÀ.

SMITH (O.W.), SMITH (G.V.) y SCHILLER (S.): Endocrinology., 25, 509,  
1939.

SMITH (O.W.), SMITH (G.V.), VAN (S.) y SCHILLER (S.): Am. J. Obst.  
& Gynec., 45, 15, 1943.

SMITH (P.H.), ALBRIGHT (F.) y DODGE (E.): Citados por LEVINE.

STOCKARD (C.R.) y PAPANICOLAOU (G.N.): Citados por PAPANICOLAOU,  
TRAUT y MARCHETTI.

STRECHT RIBEIRO (C.): Act. End. Gyn., 2, 226, 1949.

TALBOT, RYAN y WOLFE: Citados por MARENZI, CARDINI, RANFI y VILA-  
LLONGA.

TIMBRAS (P.S.) y BARBAROSSA (C.): Arch. "E. Maragliano" Pat. e Clin., 5, 293, 1950.

TRAUT (H.F.): Rocky Mountain M. J., 44, 376, 1947.

ULFELDER (H.): New. England J. Med., 237, 54, 1947.

VAN GULIK (P.J.) y HULSMANN (H.J.): Nederl. Tijdschr. Verlosk. en Gynaec., 48, 395, 1949.

VAN HERWEDDEN (M.): Citado por PUNDEL.

VARANGOT (J.) y LABATUT (M.): Gynéc. et Obst., 47, 540, 1948.

VENNING (E.H.): J. Biol. Chem., 119, 473, 1937.

VENNING (E.H.), EVELIN (K.A.), HARKNESS (E.V.) y BROWNE (J.S.L.): Citados por LEVINE.

VENNING (E.H.) y BROWNE (J.S.L.): Endocrinology., 21, 711, 1937.

— — Endocrinology., 27, 707, 1940.

VOGEL (M.), GAVACK (T.H.) y MELLOW (J.): Am. J. Obst. & Gynec., 56, 269, 1948.

VOKAER (R.): "Laboratorio", 8, 143, 1949.

WATTEVILLE (H. de): Gynaecologia, 124, 240, 1947.

WATTEVILLE (H. y DANON (L.): Gynéc. et Obstét., 47, 437, 1948.

ZELENKA (V.): Compt. Rend. Soc. Biol., 142, 1058, 1948.

ZONDEK (B.) y ASCHHEIM (S.): Klin. Wschr., 5, 979, 1936.

— — Klin. Wschr., 7, 485, 1928.

— — Klin. Wschr., 7, 831, 1928.

ZONDEK (B.): Zbl. Gynäk., 54, 1, 1930.

— — Klin. Wschr., 9, 245, 1930.

— — "Las hormonas del ovario y del lóbulo anterior de la hipófisis" Ed. Labor., 1934.

ZONDEK (B.) y FRIEDMANN (W.): J.A.M.A., 106, 1051, 1936.

ZONDEK (B.), SULMAN (F.), BLACK (R.): J.A.M.A., 136, 965, 1948.

I N D I C E

|   | <u>Páginas</u> |
|---|----------------|
| I. Introducción . . . . .   | 1              |
| Resumen de la Bibliografía sobre dosages hormonales.  | 5              |
| Sobre la hormona estrógena . . . . .  | 5              |
| Sobre la progesterona . . . . .   | 17             |
| Sobre las hormonas gonadotropas . . . . .   | 21             |
| Trabajos publicados sobre la práctica de los dosages hormonales en la clínica, expuestos según la época de su aparición . . . . . | 25             |
| Resumen de la Bibliografía sobre la citología vaginal como elemento de diagnóstico de la función ovárica . . . . .                | 57             |
| Discusión de los trabajos anteriores . . . . .  | 87             |
| II. Observaciones personales . . . . .  | 99             |

## INDICE

|  | <u>Páginas</u> |
|--|----------------|
| Métodos de laboratorio empleados . . . . .   | 98             |
| Consideraciones sobre la forma en que han sido<br>realizadas las investigaciones . . . . . | 123            |
| Historias clínicas . . . . .   | 131            |
| III. Resultados . . . . .  | 182            |
| IV. Comentarios a los resultados obtenidos . . . . .                                       | 198            |
| V. Conclusiones . . . . .  | 219            |
| Bibliografía . . . . .   | 222            |

-----  
*A. Pinochet*

## INDICE

|  | <u>Páginas</u> |
|--|----------------|
| Métodos de laboratorio empleados . . . . .   | 98             |
| Consideraciones sobre la forma en que han sido<br>realizadas las investigaciones . . . . . | 123            |
| Historias clínicas . . . . .   | 131            |
| III. Resultados . . . . .  | 182            |
| IV. Comentarios a los resultados obtenidos . . . . .                                       | 198            |
| V. Conclusiones . . . . .  | 219            |
| Bibliografía . . . . .   | 222            |

-----  
*A. Pinochet*